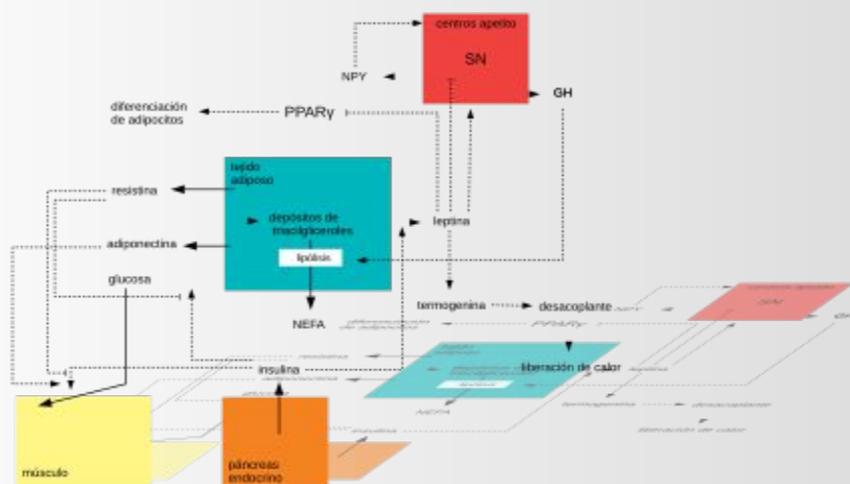


BASES BIOQUÍMICAS DE LA ENDOCRINOLOGÍA

Editores

Maela Lupo

Alfredo Rigalli



2º Edición



BASES BIOQUÍMICAS DE LA ENDOCRINOLOGÍA

Editores

Maela Lupo
Alfredo Rigalli

Autores

Balero Mercedes
De Lorenzo Violeta
Farina Bianca
Ferrero Guillermina
Groppo Santiago
Lupo Maela
Marchese María Constanza
Martino Lautaro Nicolás
Mendes Nicolás Ignacio
Montalvo Angela Carolina
Paleari Sofía
Rigalli Alfredo
Ruíz Díaz Florencia Natividad
Quiñones Alegre Daniel Alejandro
Sanchez Camila Lucía
Vásquez Mateo Iván

Centro Universitario de Estudios Medioambientales
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario

2021

Bases bioquímicas de la endocrinología / Alfredo Rigalli ... [et al.]. - 2a edición para el alumno - Rosario : Alfredo Rigalli ; Maela Lupo, 2019.
186 p. ; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-86-3008-3

1. Bioquímica. I. Rigalli, Alfredo
CDD 540

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, incluida su diseño, tipografía y de portada, en cualquier formato y por cualquier medio mecánico o electrónico, sin expresa autorización del editor.

Diseño de tapa:

Gabriel Balmaceda. Departamento de docencia Centro Universitario Estudios Medioambientales. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Rosario. Argentina

Hace más de 10 años el presidente de la Asociación Científica Rosarina de Estudiantes de Medicina (ACREM) me invitó a dictar un curso para alumnos de grado de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario. Ni él ni yo pensamos que este curso hoy estaría vigente con un incremento en el número de interesados. El presidente de aquel momento, Luis Agustín Ramírez Stieben, hoy médico y especialista, compró un pizarrón para escribir con tiza. Entre ambos lo colocamos sobre una pared despintada y comenzamos el dictado del curso que denominamos "Bases Bioquímicas y Fisiológicas de la Endocrinología". Todavía recuerdo el oscuro e incómodo lugar. Durante los 10 años que transcurrieron tuvimos en algunos años mejores y en otros peores lugares de dictado, con más o menos docentes participantes, pero la esencia del primer día se mantuvo: simplicidad y claridad, sin sacrificar partes importantes, disciplina y exigencia en cuanto a asistencia, puntualidad y rigurosidad de los exámenes. Siempre fui un apostador por las organizaciones que se fundamentan en el esfuerzo y la disciplina y este curso ratificó el camino elegido. Contrariamente a lo que podría pensarse, cada día los alumnos buscan más este curso, llenando su cupo en pocas horas y demandando en la actualidad más de un dictado anual.

El paso de los años junto a los avances tecnológicos condujeron a que el curso tenga sus propios vídeos, que refuerzan los conceptos desarrollados en clase. Además, la tecnología ha brindado herramientas para que cada clase pueda tener una ejercitación que el alumno realiza on-line y, que además le agregó más esfuerzo y compromiso al alumno participante así como a los docentes.

No tengo duda de que el curso continuará en su crecimiento, de la mano de las actuales y nuevas autoridades de ACREM y de alumnos del curso que se incorporan al cuerpo docente, seleccionados por su rendimiento académico, puntualidad y respeto.

No veo lejos la hora en que deba dejar esta actividad, pero estoy seguro de que me iré tranquilo y confiado de que aquella semilla sembrada con Agustín hace más de 10 años, seguirá creciendo de la mano de muchos jóvenes entusiastas deseosos de conocimiento actualizado y desafíos superadores.

Esta actividad como muchas otras que he realizado en mi vida durante muchos años no hacen más que ratificar que: Cuando la inteligencia, la perseverancia y el trabajo se juntan el éxito es una mera consecuencia. Cuando uno de los atributos mencionados falta, el éxito es una casualidad. Si dos faltan el éxito es un milagro y que si los tres faltan el éxito sólo puede ser parte de nuestros sueños.

Alfredo Rigalli

Uso de los códigos QR



Este libro cuenta con códigos QR al inicio de cada capítulo y en algunos temas importantes a lo largo de los mismos. Estos códigos le permiten acceder a un vídeo sobre el tema, el que ha sido generado por los autores de este libro y que incluyen los esquemas explicados en el texto.

Para utilizarlos debe tener instalada una aplicación para lectura de códigos QR en su celular, activarla y enfocar con su celular la imagen del código.

Docentes del Curso Bases Bioquímicas de la Endocrinología y autores del libro



Alfredo Rigalli. Docente Cátedra de Química Biológica. FCM-UNR.



Maela Lupo
Docente Cátedra de Química Biológica FCM-UNR



Mateo Iván Vásquez.
Estudiante de medicina de la FCM-UNR.



Camila Lucía Sanchez
Estudiante de medicina FCM-UNR.



Bianca Farina
Estudiante de medicina de la FCM-UNR.



Nicolas Di Bernardo
Estudiante de Medicina FCM-UNR



Daniel Alejandro Quiñones Alegre
Estudiante de medicina FCM-UNR



Angela Carolina Montalvo
Estudiante de medicina de la FCM-UNR



Lautaro Nicolas Martino
Estudiante de medicina de la FCM-UNR.



Florencia Natividad Ruíz Díaz
Estudiante de medicina FCM-UNR.



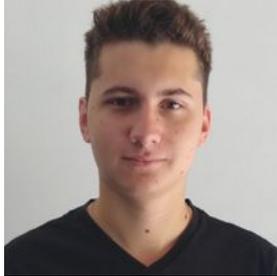
María Constanza Marchese.
Estudiante de medicina de la FCM-UNR.



Mercedes Balero
Estudiante de medicina de la FCM-UNR.



Paleari, Sofía Agustina
Estudiante de medicina de la FCM-
UNR



Nicolás Ignacio Mendes
Estudiante de medicina de la
FCM-UNR.



Guillermina Ferrero - Estudiante
de Medicina de la FCM-UNR



Violeta De Lorenzo
Estudiante de 3er año de Medicina.
FCM-UNR



Santiago Groppo
Estudiante de medicina de la
FCM-UNR

Tabla de contenidos

1. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA ENDÓCRINO.....	1
1.1. Sistema endócrino.....	2
1.2. Sistema parácrino.....	3
1.3. Sistema autócrino.....	3
1.4. Sistema yuxtácrino.....	4
1.5. Sistema neuroendócrino.....	4
1.6. Hormonas.....	4
1.7. Proteína transportadora de hormonas.....	6
1.8. Efectos genómicos y no genómicos.....	7
1.9. Medición de la concentración de hormonas.....	8
1.10. Receptores.....	8
1.11. Mecanismo genómico inducido por hormonas.....	18
1.12. Mecanismos generales de acción hormonal.....	21
1.13. Respuestas de células blanco del sistema endócrino.....	23
1.14. Métodos de estudios sobre endocrinología experimental.....	29
2. HIPÓFISIS E HIPOTÁLAMO.....	37
2.1. Hormonas liberadoras hipotalámicas.....	37
2.2. Hormonas de la pars intermedia.....	45
2.3. Hormonas de la neurohipófisis.....	46
2.4. Hormonas de la adenohipófisis.....	49
3. HORMONAS TIROIDEAS.....	61
3.1. Uso del yoduro en la síntesis de hormonas tiroideas.....	62
3.2. Estructura de las hormonas tiroideas.....	63
3.3. Síntesis de T3 y T4.....	64
3.4. Activación, catabolismo y excreción de hormonas tiroideas.....	67
3.5. Efecto de las hormonas tiroideas.....	68
4. CATECOLAMINAS.....	71
4.1. Liberación y efectos de la adrenalina.....	71
4.2. Síntesis de catecolaminas.....	75
4.3. Uso de la DOPA.....	77
4.4. Drogas anti-catecolaminas.....	78
5. HORMONAS ESTEROIDEAS.....	81
5.1. Síntesis de colesterol y sus destinos.....	81
5.2. Producción de hormonas esteroideas.....	83
5.3. Síntesis de hormonas esteroideas.....	84
5.4. Control de la esteroideogénesis.....	87
5.5. Síntesis de mineralocorticoides.....	88
5.6. Control de la secreción y acción del sistema RAAS.....	89
5.7. Fármacos antihipertensivos.....	90
5.8. Péptido Natriurético Atrial.....	92
5.9. Glucocorticoides.....	93

5.10. Andrógenos suprarrenales.....	95
5.11. Testosterona y dihidrotestosterona.....	96
5.12. Estrógenos.....	98
6. HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO.....	105
6.1. Mecanismo de secreción y acción de calcitonina y parathormona.....	107
6.2. Control de la calcemia.....	110
6.3. Control de la reabsorción tubular de calcio.....	111
6.4. Control del aumento de la concentración sanguínea de fosfato.....	113
6.5. Reabsorción tubular de fosfato.....	115
6.6. Vitamina D.....	116
6.7. Regulación hormonal y parácrina del remodelado óseo.....	119
7. HORMONAS PANCREÁTICAS.....	123
7.1. Estructura de insulina y glucagón.....	123
7.2. Transportadores de glucosa.....	124
7.3. Mecanismo de secreción de insulina.....	126
7.4. El receptor de insulina.....	127
7.5. Diabetes Mellitus.....	132
7.6. Efectos del glucagón.....	138
7.7. Patologías.....	140
8. HORMONAS DEL APARATO DIGESTIVO.....	141
8.1. Enfoque general.....	143
8.2. Hormonas relacionadas al estómago.....	144
8.3. Hormonas relacionadas al duodeno.....	146
8.4. Hormonas del tejido adiposo.....	147
8.5. Detalles específicos de cada hormona.....	148
9. MELATONINA.....	157
9.1. Síntesis y degradación.....	157
9.2. Mecanismo de acción.....	159
9.3. Usos.....	160
10. ERITROPOYETINA.....	161
10.1. Receptor de eritropoyetina: EPOR.....	161
10.2. Regulación de la expresión de eritropoyetina.....	162
10.3. Patologías.....	164
10.4. Usos.....	164
10.5. Transporte y distribución de oxígeno durante la hipoxia.....	165
11. INTEGRACIÓN DEL SISTEMA ENDÓCRINO.....	167
11.1. Adaptación a la falta de oxígeno.....	167
11.2. Adaptación a la menor temperatura.....	169
11.3. Adaptación a la deshidratación.....	170
11.4. Adaptación ósea al esfuerzo.....	171
11.5. Digestión, absorción y acumulación de reservas.....	173
11.6. Adaptaciones a la producción de energía e hipoxia.....	174

1. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA ENDÓCRINO

Los organismos vivos pueden clasificarse de gran cantidad de maneras y una de ellas es:

- unicelulares
- pluricelulares

Los seres humanos somos organismos pluricelulares. Al igual que en una población humana, las numerosas células de un organismo pluricelular tienen reglas que regulan las diversas funciones individuales y colectivas. En el caso de los individuos de una población, la convivencia entre ellos en la sociedad está regulada por leyes. Por ejemplo, si conducimos un coche por la derecha de una calle y necesitamos adelantarnos, debemos hacerlo por la izquierda. De igual modo, al momento de estacionar el coche, lo apropiado será hacerlo en sitios autorizados. Si no cumplimos dichas leyes, bien no nos irá a nosotros ni al resto de los miembros de la sociedad. Por otra parte grupos más pequeños de personas de la misma comunidad pueden tener reglas que no sean aplicables al resto. Por ejemplo, si usted es parte del curso de hormonas que se dicta en la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario tiene que llegar puntual a las 10 h del sábado, de lo contrario tendrá una inasistencia. Pero esta ley no es válida para otras personas, por ejemplo para alguno de sus familiares. Por otra parte cada individuo, tiene reglas o leyes que rigen su vida. Por ejemplo, quizás usted se levante 1 hora antes de ir a la facultad cada día, pero otra persona de la misma tutoría quizás lo haga 5 minutos antes. Usted desayuna café con leche, rigurosamente todos los días, pero otro solo toma mate.

Así, hay leyes para

- 1- Todos o gran parte de los individuos.
- 2- Grupos pequeños dentro de la comunidad.
- 3- Para cada individuo

Entre las células de un organismo pluricelular ocurre lo mismo. Hay leyes:

- 1- Para todas o gran parte de las células: el sistema endócrino.
- 2- Para grupos reducidos: el sistema parácrino y yuxtácrino.
- 3- Para células del mismo tipo: el sistema autócrino.

Todos estos sistemas están formados por partes similares que actúan de la manera semejante: tienen un grupo de células que producen una sustancia y la vuelcan a un medio, para que luego esta sustancia actúe sobre otras células modificando su función y controlando una variable, cuya variación determinó la producción de la primer sustancia, Figura 1.1. Por supuesto que puede ser más de una variable la controlada por estos sistemas y a su vez dicha variable participar no solo de un sistema como el endócrino, sino de otros como los sistemas autócrino y parácrino.



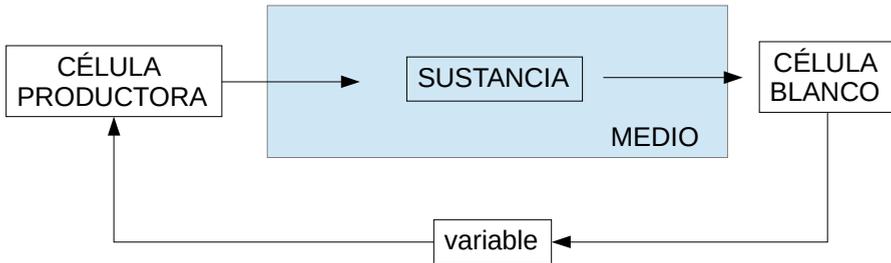


Figura 1.1. Componentes básicos de un sistema endocrino, autócrino, parácrino y yuxtácrino.

1.1. Sistema endócrino

El sistema endócrino es un sistema que actúa junto con otros sistemas controlando la homeostasis de diversas y numerosas variables de un organismo, orquestando el funcionamiento organizado de células de diferentes partes del cuerpo, Figura 1.2.

Este sistema está formado básicamente por cuatro partes:

- 1- Glándula de secreción interna.
- 2- Hormona.
- 3- Células blanco.
- 4- Variable de control.

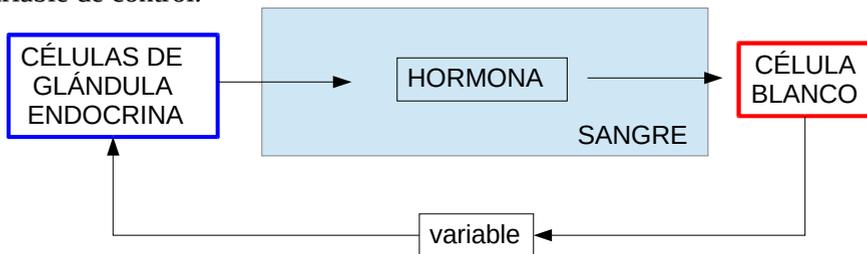


Figura 1.2. Partes del sistema endócrino.

Las células productoras habitualmente se hallan agrupadas formando órganos conocidos como glándulas de secreción interna. La sustancia producida es volcada a la circulación sanguínea y viaja por ella hasta la célula blanco. Esta sustancia lleva en este sistema el nombre de hormona. La célula blanco cambiará su fenotipo al interactuar con la hormona y este cambio fenotípico se reflejará en la modificación de una variable extracelular que será reconocida por las células de las glándulas, la que controlará la secreción de la hormona.

1.2. Sistema parácrino

El sistema parácrino es un sistema que actúa junto con otros sistemas controlando la homeostasis de las variables de un organismo, Figura 1.3. Este sistema está formado básicamente por cuatro partes:

- 1- Células productoras.
- 2- Sustancia: conocida muchas veces como citoquina.
- 3- Células blanco.
- 4- Variable de control

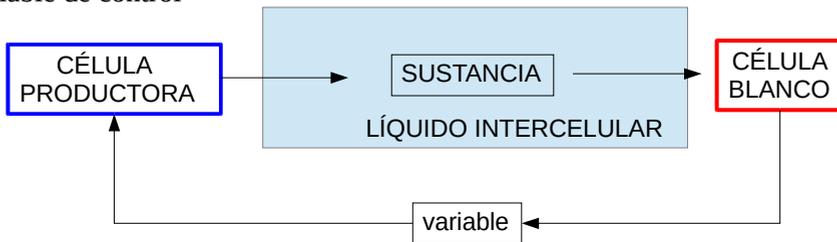


Figura 1.3. Partes del sistema parácrino.

La diferencia fundamental entre el sistema parácrino y el endócrino es que las células productoras en general no se hallan identificadas como un órgano o glándula. La sustancia no viaja por sangre sino por el líquido intercelular, actuando sobre células blanco que habitualmente están cercanas y que tienen fenotipo diferente. Por ejemplo las interleukinas producidas por un linfocito T pueden actuar sobre un linfocito B.

1.3. Sistema autócrino

El sistema autócrino controla la homeostasis de variables de un organismo junto con los sistemas ya mencionados y está formado básicamente por cuatro partes, Figura 1.4:

- 1- Células productoras.
- 2- Sustancia: conocida muchas veces como citoquina.
- 3- Células blanco, que es fenotípicamente idéntica a la productora.
- 4- Variable de control.

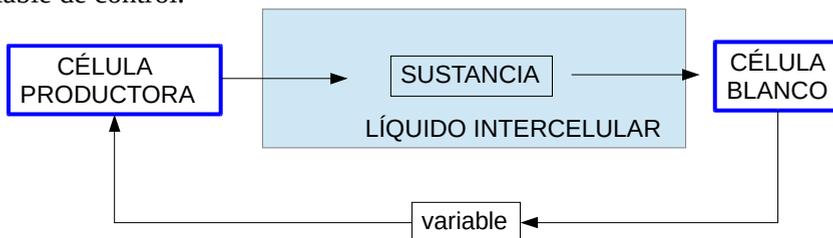


Figura 1.4. Partes del sistema autócrino.

En el sistema autócrino la sustancia se vuelca al medio intercelular y actúa sobre células del mismo fenotipo. La sustancia, como en el caso del sistema parácrino se conoce habitualmente como citoquina. Existe como en todos una variable controlada.

1.4. Sistema yuxtácrino

El sistema yuxtácrino también tiene células productoras y blanco, habitualmente diferentes fenotípicamente. La principal diferencia es que células productora y blanco están próximas y la sustancia se expresa sobre la membrana de la célula productora y actúa sobre la célula blanco, Figura 1.5.



Figura 1.5. Partes del sistema yuxtácrino. La sustancia conecta dos tipos de células.

1.5. Sistema neuroendócrino

Este sistema tiene diferencias con los anteriores en que hay una conducción eléctrica y luego una sustancia que conecta la célula productora con la célula blanco, Figura 1.6.

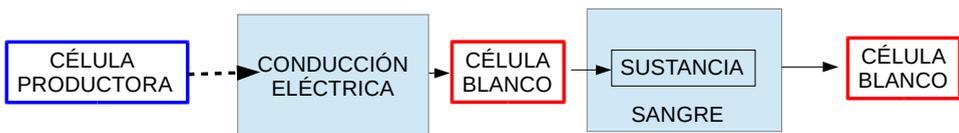


Figura 1.6. Sistema neuroendócrino. Las células blanco pueden ser iguales o distintas.

1.6. Hormonas

Las hormonas son las sustancias producidas por las células de la glándula de secreción interna y ejercen su efecto sobre las células blanco.

Sus principales características se pueden agrupar en diferentes rubros.

1.6.1. Estructura de las hormonas

Las hormonas pueden ser de estructura proteica, lipídica de la familia de los esteroides o aminoácidos con estructura modificada. De la mano de su estructura va su carácter

1- Hidrofílicas: las de estructura proteica y algunos aminoácidos.

2- Hidrofóbicas: las de estructura esteroidea y algunos aminoácidos.

Es importante recalcar que las hormonas de un individuo son el producto de la información genética almacenada en su ADN. Es obvio para las de estructura proteica, ya que la síntesis de una proteína requiere de la información de uno o más genes. Para las de estructura lipídica y aminoacídica, su estructura no se logra por síntesis en un ribosoma, por ende su estructura como tal no está contenida en el ADN. Sin embargo, para su síntesis necesitamos enzimas específicas para cada especie y aún para cada individuo de cada especie, y dichas enzimas sí están determinadas por la información de los genes. Por ende, toda hormona depende de la información genética y como tal está supeditada a la composición de los genes, pudiendo sufrir mutaciones, represiones e inducciones.

En general las hormonas de estructuras hidrofílicas no necesitan proteínas transportadoras, aunque pueden tenerlas. Contrariamente las hormonas hidrofóbicas tienen proteínas transportadoras y muchas veces más de una con diferentes afinidades.

1.6.2. Vida media

Se entiende por vida media o tiempo de vida medio al tiempo que tiene que transcurrir para que la concentración de una hormona se reduzca a la mitad. Por ejemplo si una hormona tiene una concentración de 5 pM y a los 45 minutos tiene 2,5 pM, entonces la vida media es de 45 minutos. Si transcurren 90 minutos (2 vidas medias) la concentración valdrá 1,25 pM. La concentración de una hormona va decreciendo desde un valor máximo, de manera continua. En la Figura 1.7 vemos la variación de la concentración de dos hormonas con diferente vida media.

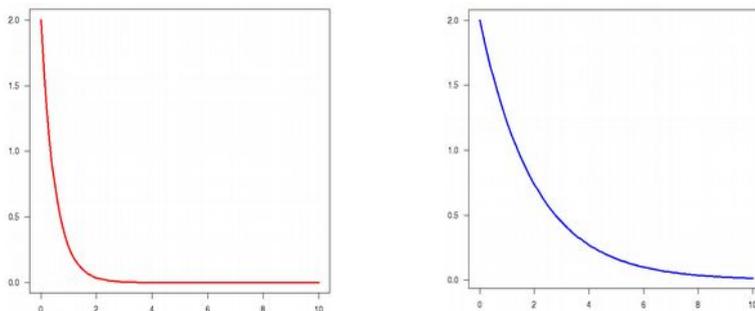


Figura 1.7. Cambio en la concentración plasmática de dos hormonas. La gráfica de la derecha muestra una hormona con una vida media más larga (aproximadamente 2 min). La gráfica de la izquierda muestra una hormona con vida media menor a 1 minuto.

1.6.3. Concentración sanguínea

La concentración de una hormona puede ser muy diferente entre una y otra, pero es una constante su valor muy bajo. Mientras algunos metabolitos plasmáticos como la glucosa tienen una concentración de 0,005 mol/l, una hormona como la insulina tiene 0,00000003 mol/l. Por esta razón las concentraciones hormonales se expresan habitualmente en p mol/l, ng/ml, etc.

1.6.4. Especificidad

Las hormonas actúan sobre algunas células específicas a las que llamamos células blanco, diana o target. La especificidad se debe a que las células blanco poseen receptores, que son proteínas específicas en el reconocimiento de la hormona, Figura 1.8. Estos receptores pueden ser de membrana o intracelulares, pero en ambos casos son proteínas y por ende sujetos a todas las propiedades de las proteínas y sus procesos de producción.

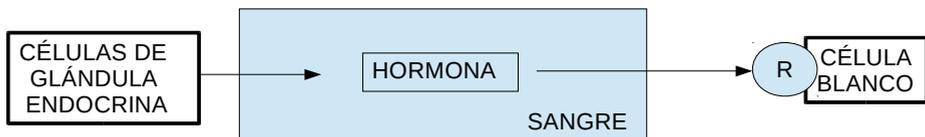


Figura 1.8. La presencia del receptor en la célula blanco es la que le da estas células la capacidad de respuesta a una hormona.

1.7. Proteína transportadora de hormonas

Las hormonas pueden o no tener proteína transportadora. En general las hormonas hidrofílicas no tienen proteína transportadora mientras que las hormonas hidrofóbicas necesitan dichas proteínas para poder solubilizarse en la sangre. Cuando una hormona tiene proteína transportadora, en sangre tendremos dos fracciones: hormona ligada a proteína de transporte y hormona libre. La hormona libre es la que tiene actividad biológica ya que es la que puede interactuar con el receptor Figura 1.9. Contrariamente la hormona ligada a la proteína de transporte no tiene actividad directa, pero actúa como un reservorio.

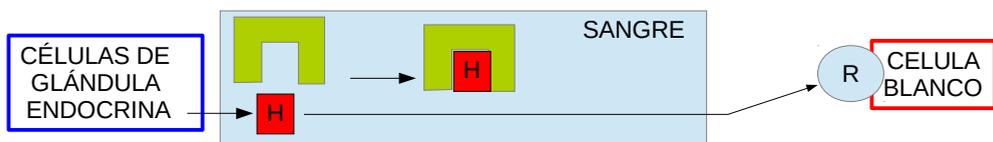


Figura 1.9. En forma de U se representa la proteína transportadora y su unión a la hormona (H). R representa el receptor en la célula blanco.

1.8. Efectos genómicos y no genómicos

Como hemos expuesto, las hormonas para hacer su efecto se deben unir a un receptor. Esta proteína que le da a la célula blanco la posibilidad de recibir las acciones de la hormona, puede hallarse tanto en la membrana como en el citoplasma. Como regla general, las hormonas hidrofóbicas utilizan receptores intracelulares mientras que las hormonas hidrofílicas utilizan receptores de membrana.

Cuando una hormona se une a receptores de membrana, se activan enzimas que pertenecen a las familias de las proteín quinasas, enzimas con cuya actividad es fosforilar otras proteínas y cambiar así su función, modificando la respuesta celular, Figura 1.10. Este mecanismo de acción se conoce como no genómico, ya que actúa aumentando o disminuyendo la actividad de ciertas proteínas por agregado de fosfato (P) en su estructura. En este caso, no cambia la expresión de los genes que tienen la información para la síntesis de las proteínas involucradas en la respuesta celular.

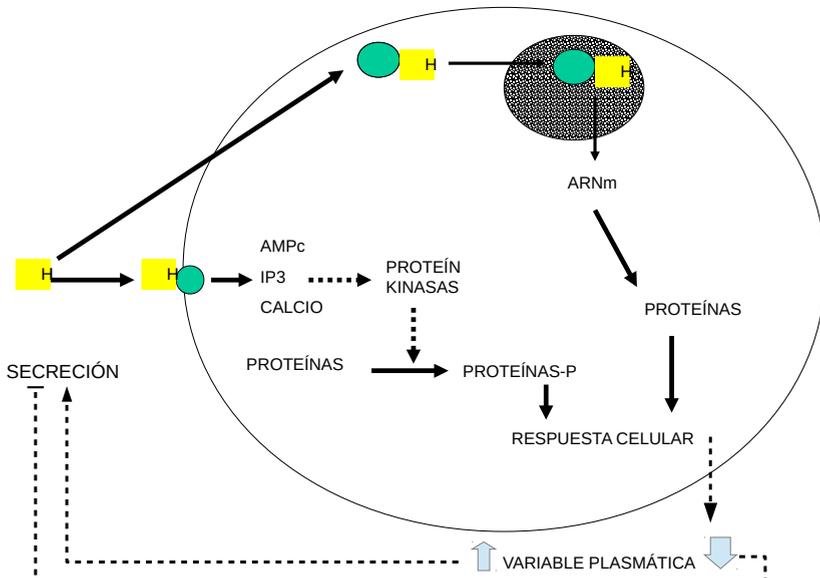


Figura 1.10. La hormona (H) puede unirse a receptores de membrana o intracelulares. Por ambos mecanismos se modificará la respuesta celular.

Por otro lado si la hormona se unió a un receptor intracelular, éste interactuará con genes, cambiando la expresión de los mismos y por ende la concentración de proteínas involucradas en la respuesta celular a la hormona. En este caso estamos en presencia de un mecanismo genómico. Como regla general los mecanismos genómicos son más lentos que los no genómicos y son utilizados por las hormonas hidrofóbicas.

Toda hormona se libera por cambios en la concentración de alguna sustancia extracelular. Al liberarse la hormona, actuará sobre las células blanco e independientemente que utilice un mecanismo genómico o uno no genómico, en la célula blanco habrá una respuesta que determinará que la variable que desencadenó el fenómeno varíe en forma contraria, produciendo la inhibición en la secreción de la hormona.

1.9. Medición de la concentración de hormonas

La baja concentración sanguínea de las hormonas determina que su medición requiera métodos de alta especificidad y sensibilidad. En general para la medición de las hormonas se utilizan métodos inmunométricos, que utilizan anticuerpos específicos contra la hormona. Dentro de estos métodos se hallan una gran cantidad de metodologías entre los que cuentan el radioinmunoanálisis (RIA) que utiliza isótopos radioactivos, el enzimo inmunoensayo (ELISA) que utiliza enzimas en lugar de isótopos radioactivos. Otro método es la quimioluminiscencia (CLIA) que consiste en la emisión de luz por una enzima unida al anticuerpo.

1.10. Receptores

Como ya hemos desarrollado las hormonas actúan sobre las células blanco debido a que éstas poseen receptores, que son proteínas específicas en el reconocimiento de la hormona, Figura 1.11. Estos receptores pueden ser de membrana o intracelulares, pero en ambos casos son proteínas y por ende sujetos a todas las propiedades de las proteínas y sus procesos de producción.

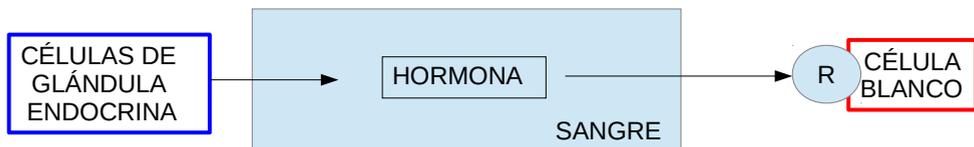


Figura 1.11. La presencia del receptor en la célula blanco es la que le da a estas células la capacidad de respuesta a una hormona.

Es importante recordar que si bien la hormona puede ser transportada por la sangre libre o unida a proteínas transportadoras, la fracción libre es la que llegará a interactuar con el receptor, Figura 1.12.

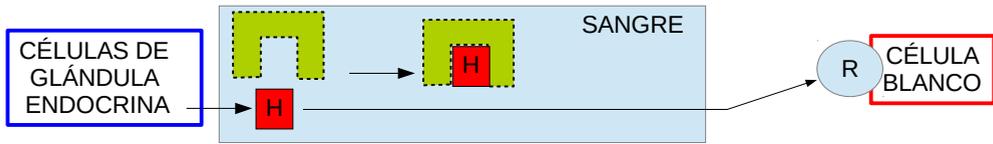


Figura 1.12. En líneas de puntos se representa la proteína transportadora de la hormona (H). R representa el receptor en la célula blanco.

La acción hormonal puede ejecutarse a través de receptores de membrana o intracelulares. Como regla general, las hormonas hidrofóbicas utilizan receptores intracelulares a través de mecanismo genómicos que implican modificación de la transcripción y síntesis de nuevas proteínas mientras que las hormonas hidrofílicas utilizan receptores de membrana, pudiendo tener efectos genómicos pero también no genómicos, modificando la actividad de proteínas sintetizadas con anterioridad, Figura 1.10.

1.10.1. Clasificación de receptores

Utilizaremos para organizar la descripción la siguiente clasificación:

1- Receptores de membrana

Asociados a proteínas G triméricas.

Gs y adenilato ciclasa.

Gi y adenilato ciclasa.

Gq y fosfolipasa C.

G y guanilato ciclasa.

Tirosin quinasa intrínseco.

Asociados a ras.

Asociados a SMAD.

Asociados a beta catenina.

Tirosin quinasa extrínseca.

2- Receptores intracelulares

1.10.2. Receptores asociados Gs y Gi con adenilato ciclasa

La Figura 1.13 muestra esquemáticamente el mecanismo de acción de receptores asociados a adenilato ciclasa (AC). Cuando la hormona (H) se une al receptor (R) se produce la disociación de la proteína G trimérica formada por tres subunidades (γ, β, α). La subunidad α que se halla unida a GDP cambia de nucleótido uniéndose a GTP y adquiere la propiedad de estimular a la AC además de adquirir actividad GTPásica, que permite que α -GTP retorne a α -GDP inactiva.



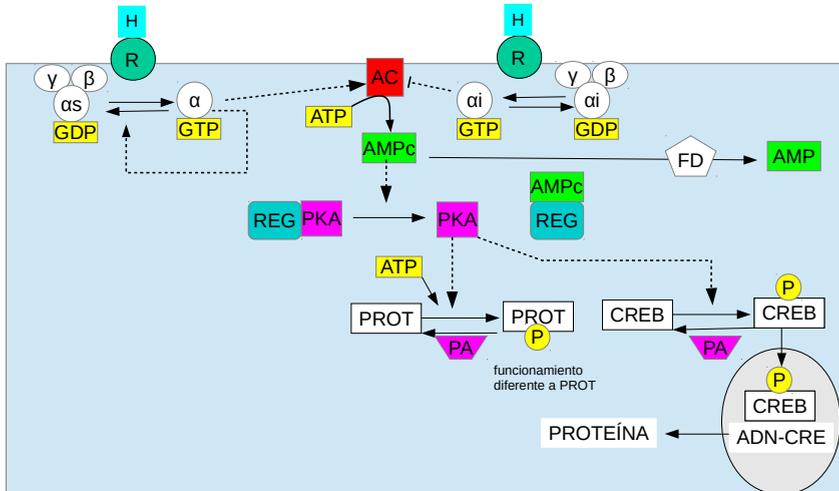


Figura 1.13. Receptores asociados a adenilato ciclasa con proteínas Gs y Gi.

La AC activa producirá la formación de AMPc a partir de ATP y este AMPc es el segundo mensajero que se une a la subunidad reguladora (REG) de la proteína quinasa A (PKA), liberando la subunidad catalítica la que con el aporte de ATP puede fosforilar proteínas (PROT), es decir unir grupos fosfatos (P) a la proteína con lo cual la actividad de dicha proteína puede aumentar o disminuir en comparación a la proteína desfosforilada. Lo descrito corresponde a los efectos no genómicos de las hormonas que actúan por este mecanismo. Sin embargo, estas hormonas pueden también tener mecanismos genómicos. La PKA puede fosforilar la proteína de unión a elementos de respuesta al AMPc (CREB) el que una vez fosforilado (CREB-P) migrará al núcleo uniéndose a elementos de respuesta al AMPc en el ADN (CRE) produciendo de esta manera activación o inhibición de la transcripción con aumento o disminución de la concentración de proteínas específicas.

El mecanismo desatado por la hormona se frena cuando la hormona disminuye en su interacción con el receptor. Las proteínas fosforiladas se desfosforilan por la acción de enzimas proteína fosfatasas (PA), el AMPc se inactiva por la acción de la enzima fosfodiesterasa (FD) que lo transforma en AMP sin capacidad de estimular PKA y la proteína α s unida a GTP se inactiva ya que ella misma tiene actividad GTPásica que la transforma en unida a α s-GDP. Al bajar los niveles de α s-GTP, la AC se inactiva dejando de producir AMPc.

Cada una de las sustancias y proteínas del sistema puede ser blanco molecular de sustancias que aumenten o disminuyan la acción hormonal. Para citar algunas muy conocidas, tenemos la cafeína. Esta sustancia abundante en el café, mate y té, es un potente inhibidor de la enzima FD. De esta manera cuando una hormona actúa por este

mecanismo, si hay presente caféina el efecto hormonal se verá potenciado, ya que la degradación del AMPc estará retardada.

Numerosas hormonas actúan por este mecanismo, pudiéndose citar: hormona luteinizante (LH), hormona folículoestimulante (FSH), adrenalina, glucagón, parathormona (PTH), vasopresina, angiotensina II, hormona estimulante de tiroides (TSH), adrenocorticotropina (ACTH), calcitonina (CT) y numerosas hormonas liberadoras hipotalámicas.

Los receptores asociados a proteínas G inhibitorias (α_i) funcionan de manera similar pero la unión de la hormona al receptor determina que se inactive la adenilato ciclasa y por ende disminuyan los niveles de AMPc. La somatostatina y la adrenalina por medio de algunos receptores actúan por este mecanismo.

1.10.3. Receptores asociados a fosfolipasa C

La Figura 1.14 muestra un esquema del mecanismo de acción de este tipo de receptores. Utilizan este tipo de receptores diferentes hormonas y citoquinas, entre ellas: hormona liberadora de tirotropina (TRH), vasopresina, factor de crecimiento fibroblástico (FGF), acetil colina y trombina.

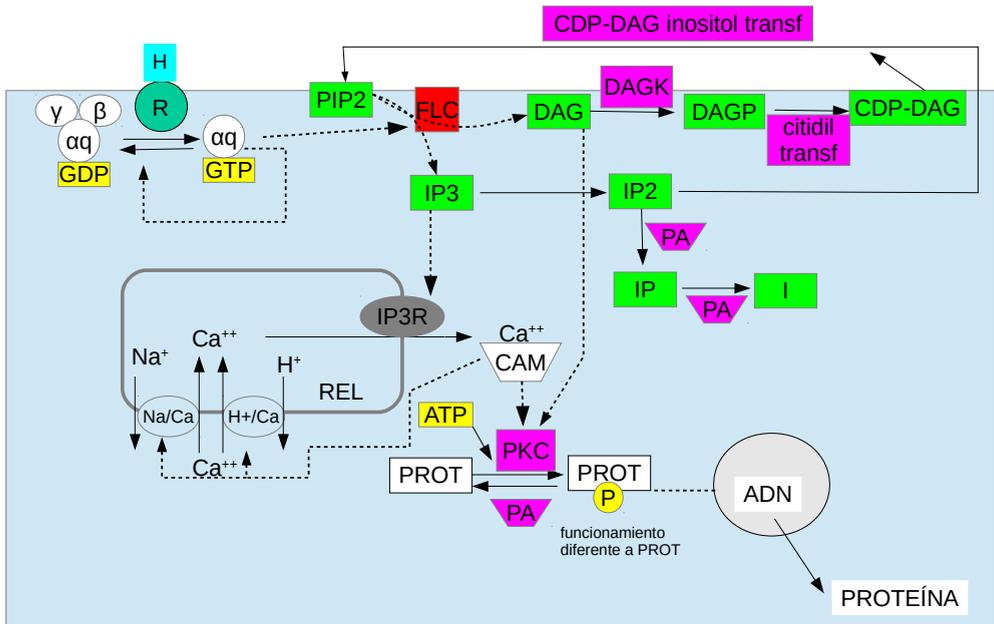


Figura 1.14. Receptor asociado a fosfolipasa C.

Cuando la hormona (H) se une al receptor (R) la proteína G trimérica disocia su subunidad α unida a GDP e intercambia el nucleótido por GTP, adquiriendo dos propiedades. Por un lado activa su acción GTPásica, pudiendo retornar la subunidad α -GTP a α -GDP inactiva. Por otro lado se torna un activador de la enzima fosfolipasa C (FLC) que puede degradar el fosfolípido de membrana fosfatidil inositol difosfato (PIP₂) formando como producto diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃). El IP₃ se une a canales de calcio sensible a ligando del retículo endoplasmático (IP₃R) produciendo la salida de calcio desde el lumen al citosol. Este calcio (Ca⁺⁺) se une a la proteína ligadora de calcio: calmodulina (CAM) que puede estimular la proteína quinasa C (PKC), acción que también puede realizar o potenciar el DAG. La PKC utilizando ATP fosforilará proteínas que podrán tener mayor o menor función que la proteína sin fosforilar. Por otra parte algunas proteínas fosforiladas podrán translocarse al núcleo y producir efectos genómicos, aumentando o disminuyendo la transcripción de genes específicos.

Al retirarse la hormona, el sistema se desactiva ya que la α -GTP se transforma en α -GDP por su propia actividad GTPasa. De esta manera cesa la activación de FLC. El IP₃ presente es desfosforilado a inositol di y mono fosfato (IP₂ e IP), que luego pueden ser utilizados para sintetizar nuevamente PIP₂ por unión del CDP-DAG con el IP₂ por acción de la enzima CDP-DAG inositol transferasa. Por otra parte el Ca⁺⁺ que se hallaba aumentado y activaba a PKC disminuirá porque él mismo activa transportadores que llevan el calcio nuevamente al interior del retículo endoplasmático, como son el contratransportador Na⁺/Ca⁺⁺ y H⁺/Ca⁺⁺.

1.10.4. Receptores asociados a guanilato ciclasa

La Figura 1.15 muestra un esquema de este tipo de receptores.

El receptor (R) al unirse a la hormona (H), activa una subunidad α de una proteína G específica que adquiere la propiedad de estimular a la enzima guanilato ciclasa (GC). Esta enzima también puede ser estimulada por otra sustancia como lo es el óxido nítrico (NO) generado a partir de la arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). La GC activa forma a partir de GTP el GMP cíclico (GMPc) el cual activará una proteína quinasa dependiente de GMPc (PKG) la que fosforila proteínas cambiando su actividad respecto de la proteína no fosforilada, en un clásico efecto no genómico. Por otra parte el GMPc puede inhibir los transportadores de Ca desde el retículo endoplasmático al citosol y por ende disminuirá la actividad de proteína quinasa C (PKC) y la fosforilación de set específicos de proteínas relacionadas a esta PKC.

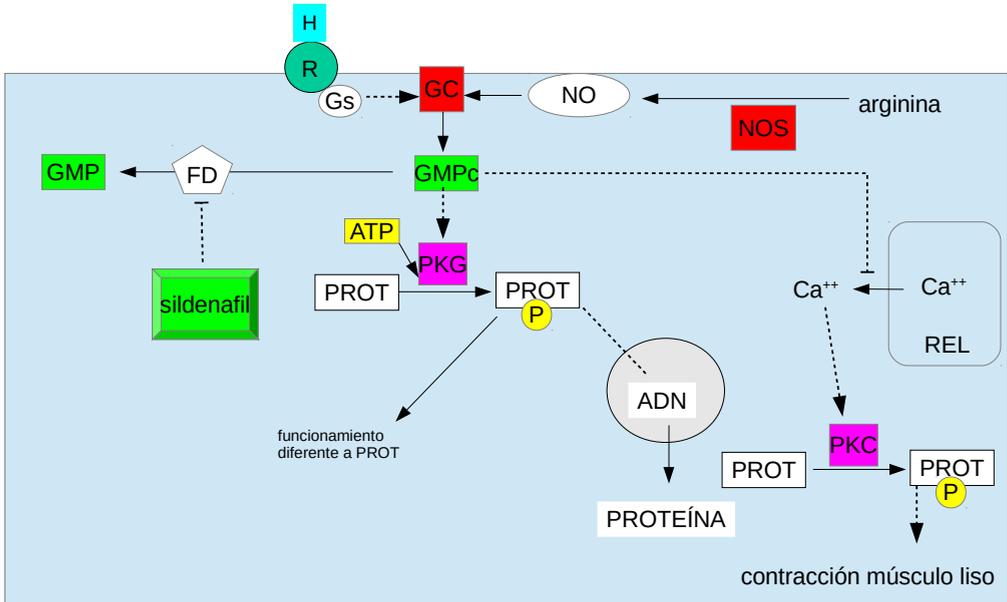


Figura 1.15. Receptores asociados a guanilato ciclasa.

Como dato específico podemos decir que PKC en el músculo liso aumenta la contracción muscular y por ende la activación de GC aumentando GMPc, disminuirá la contracción del músculo liso y aumentará la relajación. El GMPc es inactivado por una fosfodiesterasa (FD) que farmacológicamente puede ser inhibida por fármacos como el sildenafil.

1.10.5. Receptores de tirosin quinasa intrínseca asociados a proteína Ras

La Figura 1.16 muestra esquemáticamente el mecanismo de transducción de señales asociado a receptores de tirosin quinasa intrínseca y proteína Ras. Este tipo de receptores es muy común en la acción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), entre otros.

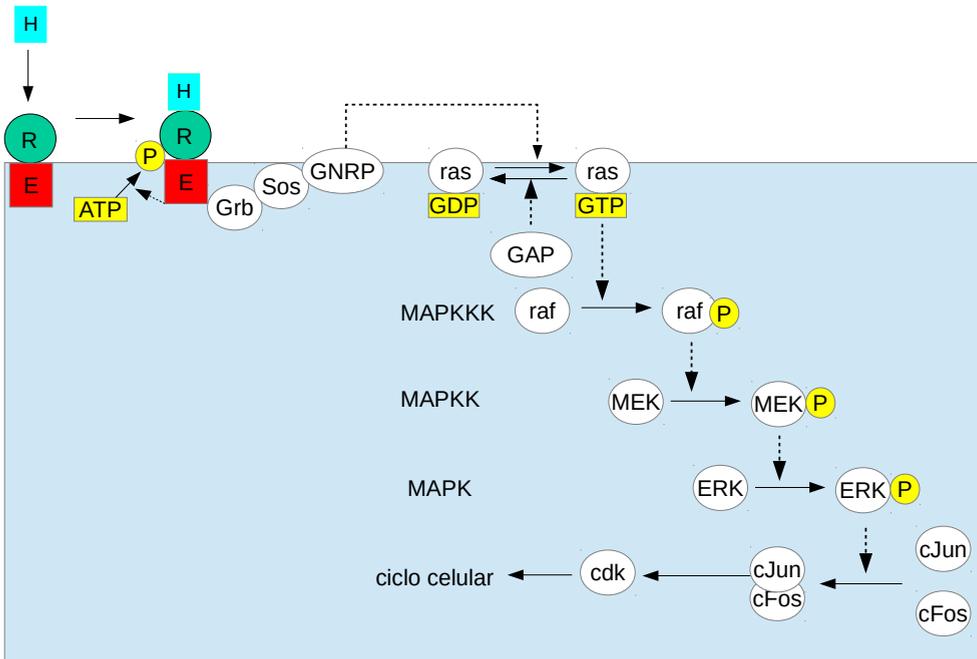


Figura 1.16. Receptores de tirosin quinasa intrínseca.

Los receptores de tirosin quinasa intrínseco tienen en su estructura una enzima capaz de fosforilar el propio receptor y otras proteínas, sin embargo esta actividad no está expuesta en ausencia de la hormona. Cuando la hormona (H) se une al receptor (R) se activa esta actividad enzimática que autofosforila el receptor y se produce el reclutamiento de diversas proteínas (Grb, Sos, etc), activando una proteína liberadora de nucleótidos de guanina (GNRP) que produce el cambio de GDP por GTP en la proteína Ras. Cuando Ras se une a GTP se activa y descarga una cascada de fosforilación que activa de manera secuencial a las proteínas Ras (o MAPKKK), luego a MEK (o MAPKK) y a ERK (o MAPK). ERK o Mitogen Activated Protein Kinase (de allí las siglas MAPK) fosforila y produce la unión de proteínas (cFos y cJun) que forman el factor AP-1 (unión de ambas proteínas mencionadas), el que se trasloca a núcleo y activa quinasas dependientes de ciclinas que son capaces de impulsar el ciclo celular de G1 a S, a G2 y finalmente a la mitosis y la proliferación celular.

1.10.6. Receptores de tirosin quinasa intrínseco asociados a proteínas SMAD

Estos receptores son utilizados por algunas citoquinas que actúan como parte del sistema parácrino, como son las activinas, proteína morfogenética del hueso (BMP) y el TGF o factor de crecimiento transformante. La Figura 1.17 muestra las vías de

señalización de este tipo de receptores.

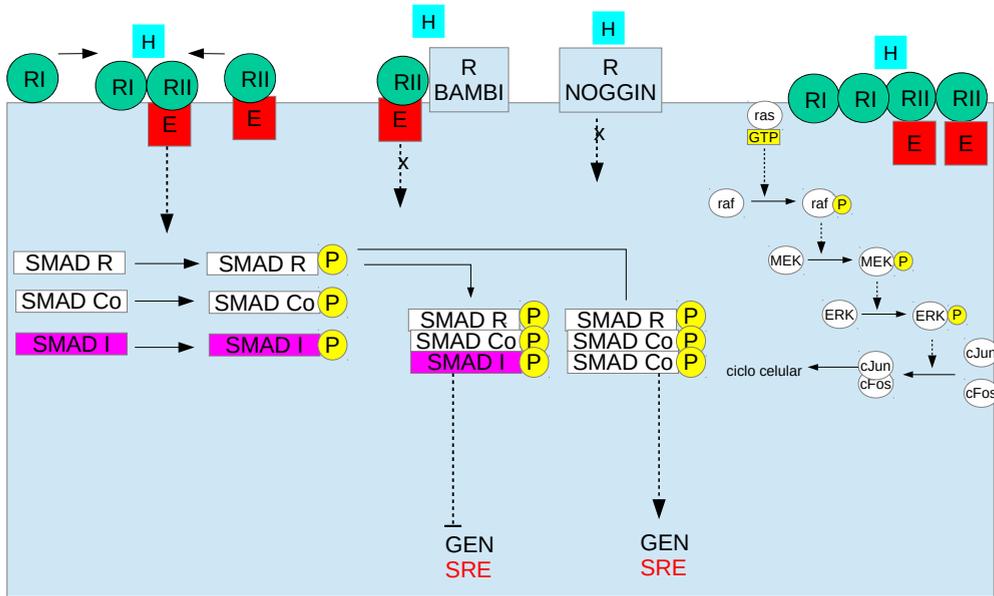


Figura 1.17. Vías de señalización de receptores de tirosin quinasa asociados a SMAD.

Esta vía se caracteriza por tener dos receptores RI y RII donde uno de ellos tiene una tirosín quinasa (RII). Cuando la hormona se une al receptor puede haber varias combinaciones. Si se dimeriza el RI con el RII se activa la proteína quinasa y se produce la fosforilación de proteínas conocidas como SMAD de las cuales hay varios tipos: SMAD_R, SMAD_{Co} y SMAD_I. Una vez fosforiladas, éstas forman trímeros. Si el trímero involucra a SMAD_I, este conjunto se unirá a elementos de respuesta a SMAD en el ADN (SRE) produciendo inhibición de la expresión génica, mientras que si el trímero no involucra a SMAD_I, el conjunto formado por las proteínas se unirá a elementos de respuesta activadores de genes (SRE). La hormona también puede unirse a otros receptores del sistema, los receptores BAMBI y NOGGIN. Cuando se une a estos receptores la acción hormonal se ve bloqueada o disminuida. Por último se puede producir la unión de tetrámeros a partir de los RI y RII y en este caso se activan vías que involucran al oncogén Ras, como se describió anteriormente.

1.10.7. Receptores de tirosin quinasa asociados a Beta-Catenina

La beta-catenina es una proteína que al hallarse fosforilada es ubiquitinada y degradada en el proteosoma y es la proteína de señalización más importante en esta vía de transducción de señales. El sistema receptor tiene básicamente 3 proteínas:

Kremen (K), Lipoprotein Related Protein (LRP) y Frizzled (Fz), Figura 1.18. En ausencia de hormona o mediador químico, las partes mencionadas se hallan separadas y enzimas de la familia de las proteínas quinasa (K), fosforilan a la beta-catenina, provocando su degradación y por ende imposibilidad de acumulación intracelular. Cuando el receptor se une a la hormona (H) se forma un trímero: Fz-K-LRP que inhibe a la proteína quinasa y de esta manera beta-catenina no es más fosforilada y por ende no puede ser degradada, acumulándose y migrando al núcleo donde se unirá a elementos de respuesta a esta proteína activando e inhibiendo genes específicos relacionados con esta vía de señalización. La proteína Wnt del sistema autoparácrino es un ejemplo de esta vía de señalización.

Esta vía tiene mecanismos inhibitorios que involucran proteínas como Wif y sFRP. También la proteína LRP puede ser secuestrada por otras proteínas del sistema parácrino como es Sost (o esclerostina) impidiendo la formación del trímero inhibitorio de K. Otras proteínas como Dkk puede unirse a K y LRP (sin Fz) produciendo su degradación y por ende inactivación de la vía.

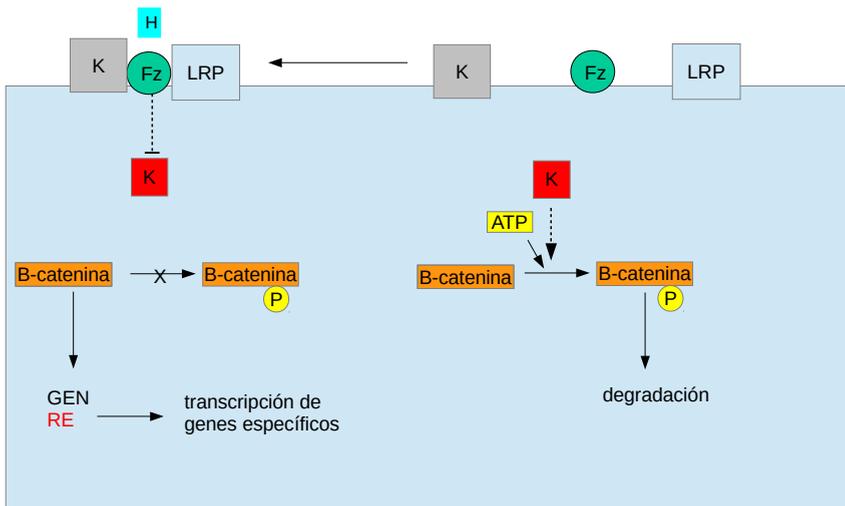


Figura 1.18. Señalización de la vía de beta-catenina.

1.10.8. Receptores de tirosín quinasa extrínseco

Un conjunto de receptores utilizan una tirosín quinasa que no es parte del receptor, la enzima JAK. Esta se une al dominio intracelular del receptor (R) cuando la hormona (H) se une al dominio extracelular de R.

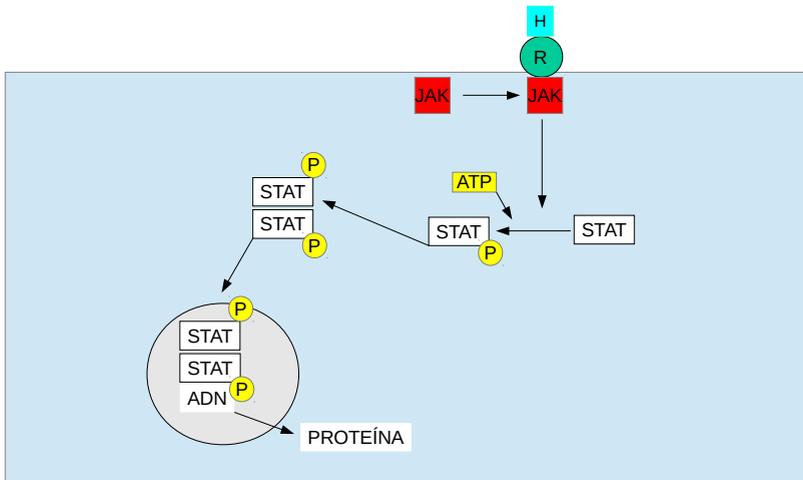


Figura 1.19. Vía de señalización JAK-STAT.

JAK activada fosforila al receptor e inducirá la fosforilación de proteínas como STAT, que al fosforilarse forma un dímero que se puede unir a elementos de respuesta a STAT en el ADN induciendo cambios genómicos que pueden determinar la activación o inhibición de genes y expresión de proteínas, Figura 1.19. Utilizan este mecanismo de señalización la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina (PRL) entre otras.

1.10.9. Receptores intracelulares

Los receptores intracelulares (R), son proteínas que presentan básicamente tres dominios: unión a hormona (H), unión al ADN y a las proteínas inhibitorias del shock térmico (Hsp), Figura 1.20. Cuando R no está unido a H, se halla unido a Hsp, no pudiendo unirse al ADN que dichos dominios no están expuestos. Cuando la hormona se une al receptor, se exponen dominios de unión a ADN y se libera de Hsp, desapareciendo la inhibición establecida por ésta. El complejo R-H habitualmente se heterodimeriza con el receptor de retinoide (RXR) y el complejo se unirá a elementos de respuesta a la hormona (HRE), cambiando la expresión de genes relacionados a la hormona.

Son ejemplos de hormonas que utilizan este tipo de señalización, hormonas hidrofóbicas. Entre ellas podemos nombrar a las esteroides, las tiroideas y el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol, derivado de la vitamina D.

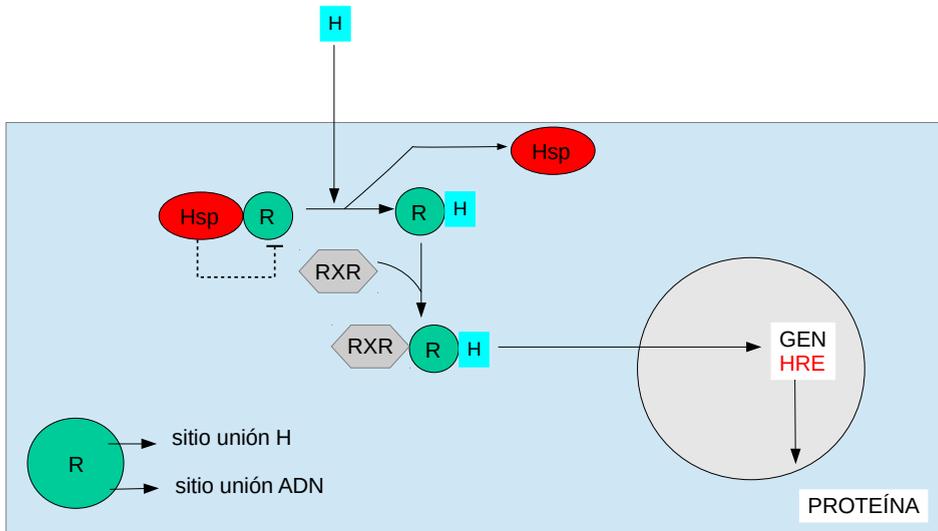


Figura 1.20. Mecanismo general de acción de receptores intracelulares.

1.11. Mecanismo genómico inducido por hormonas

La cromatina es el material compuesto por ADN y proteínas, Figura 1.21. Dentro de estas proteínas hallamos a las histonas, entre otras. Este material conocido como cromatina forma lo que se conoce como cromosomas, los que son visibles en algunos estadios de la división celular.

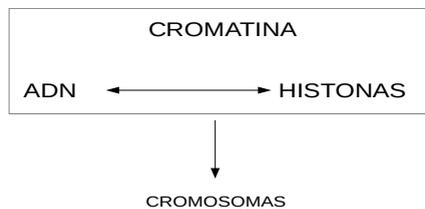


Figura 1.21. Relación ADN-histona en la cromatina.

Las histonas son proteínas que poseen un elevado porcentaje de aminoácidos básicos como la arginina y la lisina y, contrariamente a otras proteínas un bajo porcentaje de aminoácidos ácidos. Esta característica en su composición determina que las histonas tengan un punto isoeléctrico (pI) elevado. Un ejemplo es la Histona H3.1 humana, la cual tiene un pI cercano a 11. Como los fluidos biológicos salvo raras excepciones tienen un pH cercano a 7, las histonas tendrán carga positiva. La presencia de cargas positivas en las histonas y de cargas negativas en la molécula de ADN como consecuencia de los

grupos fosfato, determina que entre ADN e histonas se produzcan fuerzas de atracción electrostática que determinarán su unión, Figura 1.22.

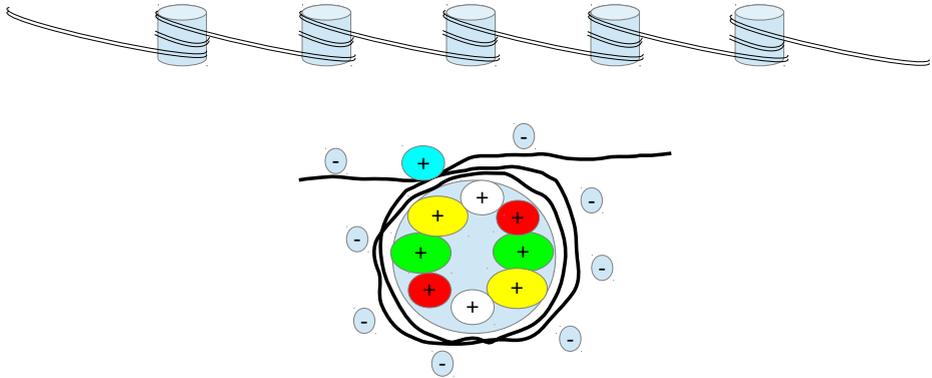


Figura 1.22. Parte superior nucleosomas formados por histonas y ADN. Parte inferior cargas de histonas y ADN que determinan su ensamble.

Esta unión se produce formando estructuras conocidas como nucleosomas, los que están formados por un octámero de histonas rodeados por dos vueltas de la molécula de ADN. Por fuera pueden hallarse otras histonas. En general las histonas se representan con la letra H seguidas de un número y en algunos casos otros números o letras. Existe entre cada nucleosoma una porción de ADN de unas decenas de pares de bases que no se halla formando parte de los mismos y es conocida como "linker". Cada nucleosoma incluye un poco más de 100 pares de bases, Figura 1.23.

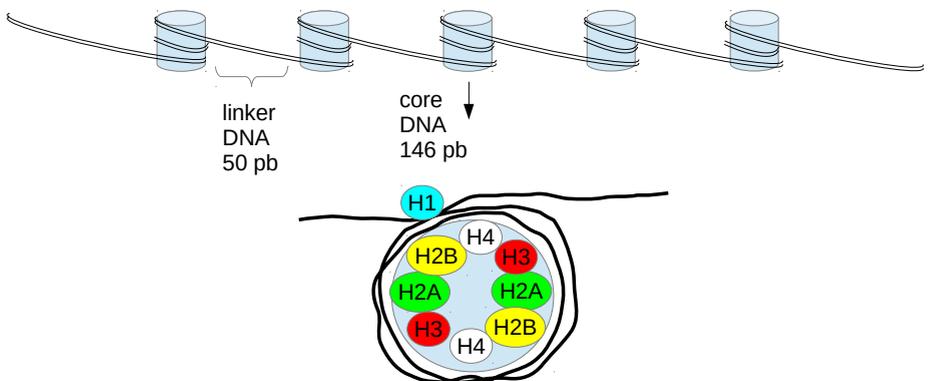


Figura 1.23. Parte superior ADN representado por una doble línea unido a histonas formando nucleosomas (cilindros celestes). Parte inferior octámero de histonas rodeado por ADN formando el nucleosoma.

Los nucleosomas constituyen la cromatina condensada. Para que la información genética pueda ser utilizada para la síntesis proteica, los nucleosomas deben desensamblarse,

liberando la molécula de ADN y transformándose en cromatina laxa. Este proceso se realiza en un sentido o en el otro gracias a la acción de enzimas que acetilan y desacetilan las histonas. La histona acetiltransferasa (HAT) es una enzima que coloca grupos acetilos en las cadenas laterales de los residuos de lisina. Habitualmente a pH intracelular, el grupo amino del aminoácido lisina se halla ionizado con carga positiva. Si se une a él un grupo acetato, se pierde la carga positiva. Por lo tanto ante la acetilación de las histonas, éstas quedan sin carga positiva y por ende ya no hay atracción entre la molécula de ADN y las histonas, desarmándose el nucleosoma y pasando la cromatina de ser condensada a laxa, Figura 1.24. La acción de la enzima histona deacetilasa (HDAC) produce la eliminación del grupo acetato, la restauración de la carga positiva en la histona y el reensamble de los nucleosomas. Se debe tener en cuenta que no toda la cromatina se relaja o condensa, esto ocurrirá por sectores dependiendo de la información que necesite una célula para sintetizar las proteínas.

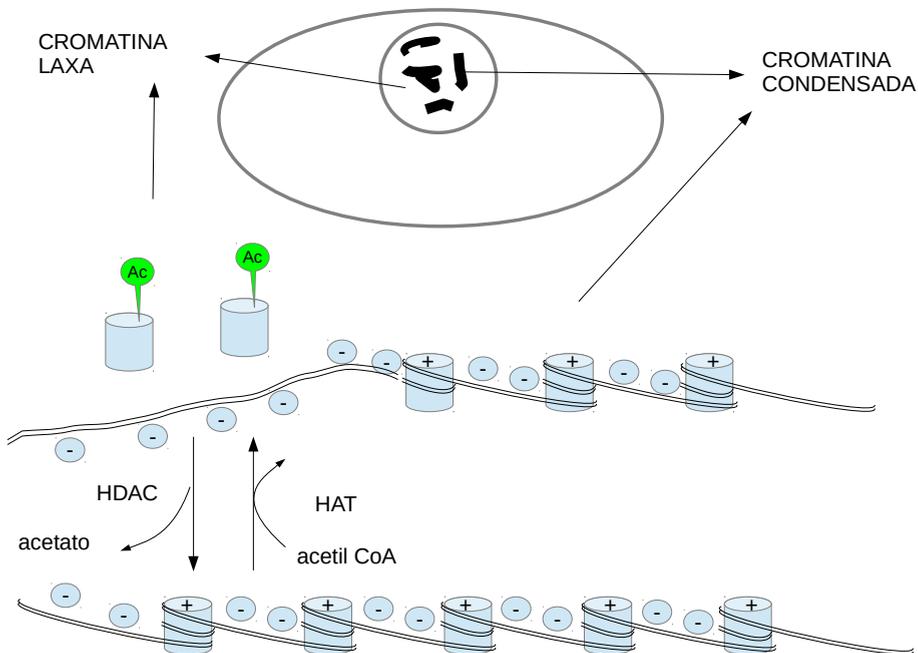


Figura 1.24. Acción de la enzima histona deacetilasa (HDAC) produciendo la condensación de la cromatina y de la enzima histona acetiltransferasa (HAT) produciendo la descondensación.

La histona acetiltransferasa (HAT) utiliza acetil-CoA y transfiere el grupo acetato al nitrógeno de la cadena lateral de un residuo de lisina en la estructura de las histonas.

Esto determina que la molécula de histona disminuya su proporción de cargas positivas y por ende su atracción con la estructura polianiónica del ADN, Figura 1.25. Por su parte la histona deacetilasa (HDAC), utiliza como coenzima el NAD⁺ (nicotinamin adenin dinucleótido), una coenzima de oxidorreducción. Sin embargo en este caso la utiliza como aceptora de grupos acetato, liberando nicotinamida y permitiendo a la histona recobrar su carga positiva sobre el grupo amino de las lisinas y así formar nuevamente los nucleosomas.

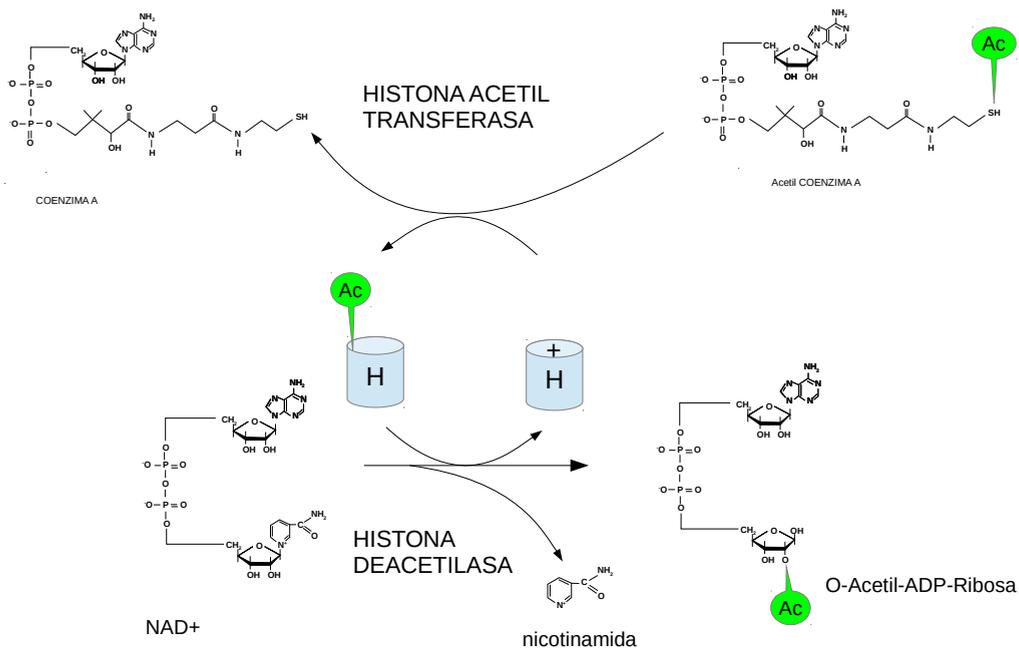


Figura 1.25. Acción de la enzimas histona deacetilasa e histona acetiltransferasa.

1.12. Mecanismos generales de acción hormonal

Las hormonas son sustancias de origen peptídico, aminoacídico o lipídico producidas por una glándula endócrina, secretadas a la sangre y que actúan sobre tejidos blanco. El reconocimiento del tejido blanco se debe a la presencia de receptores que pueden ser de membrana o intracelulares.

En sangre las hormonas pueden viajar libres o unidas a proteínas transportadoras, siendo en general la hormona libre la que posee actividad biológica, Figura 1.26. La hormona se libera por cambios en una variable plasmática que actúa como controladora de la secreción



hormonal y esta variable tendrá un valor que dependerá del cambio fenotípico inducido por la hormona a nivel de las células target.

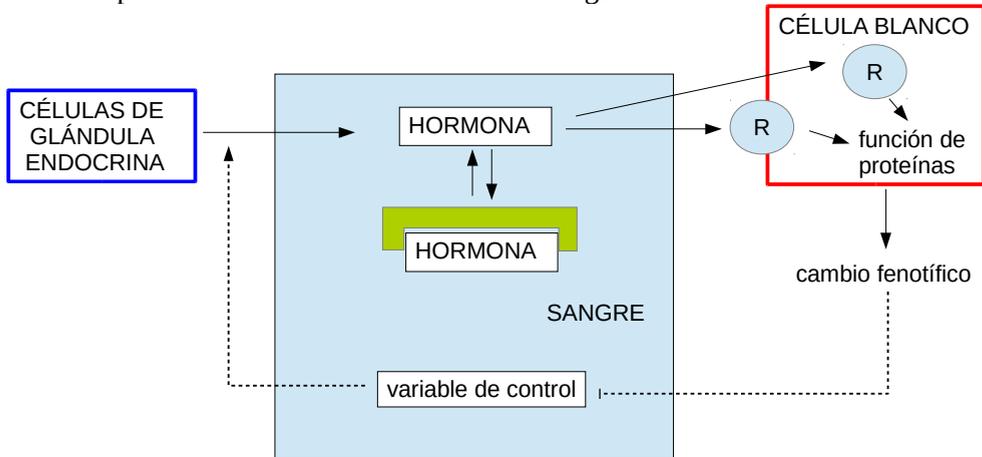


Figura 1.26. Esquema del sistema glándula – hormona – blanco. Se destaca la presencia de una proteína transportadora unida a la hormona.

1.12.1. Clasificación por número de glándulas y SNC

Los mecanismos de acción hormonal incluyendo secreción, acción en las células blanco y retroalimentación puede dividirse en cuatro grupos fundamentales, Figura 1.27. En el primer esquema de la izquierda vemos un sistema en el que células del sistema nervioso central (SNC) producen hormonas liberadoras (RH) que actuarán sobre una glándula de secreción interna (G1). Ésta producirá una hormona que llamaremos hormona trópica (HT) la que actuará estimulando en otra glándula (G2) la producción de una hormona (H) que es la que actúa sobre la célula target (T). El cambio inducido en la célula target modificará una variable, cuyo cambio accionará retroalimentación negativa sobre G2. H puede retroalimentar negativamente su producción por inhibición de G2, G1 y el SNC. Utilizan este mecanismo: hormona de crecimiento, adrenocorticotropina (ACTH) y hormonas tiroideas

El segundo sistema es similar, salvo que no presentan una segunda glándula (G2). La hormona liberadora del SNC actúa sobre G1 produciendo una hormona (H) que actúa sobre el tejido blanco (T), que modifica la variable de control. Los mecanismos de retroalimentación inhiben SNC y G1. La prolactina y la hormona melanocito estimulante son ejemplos de este tipo de mecanismos.

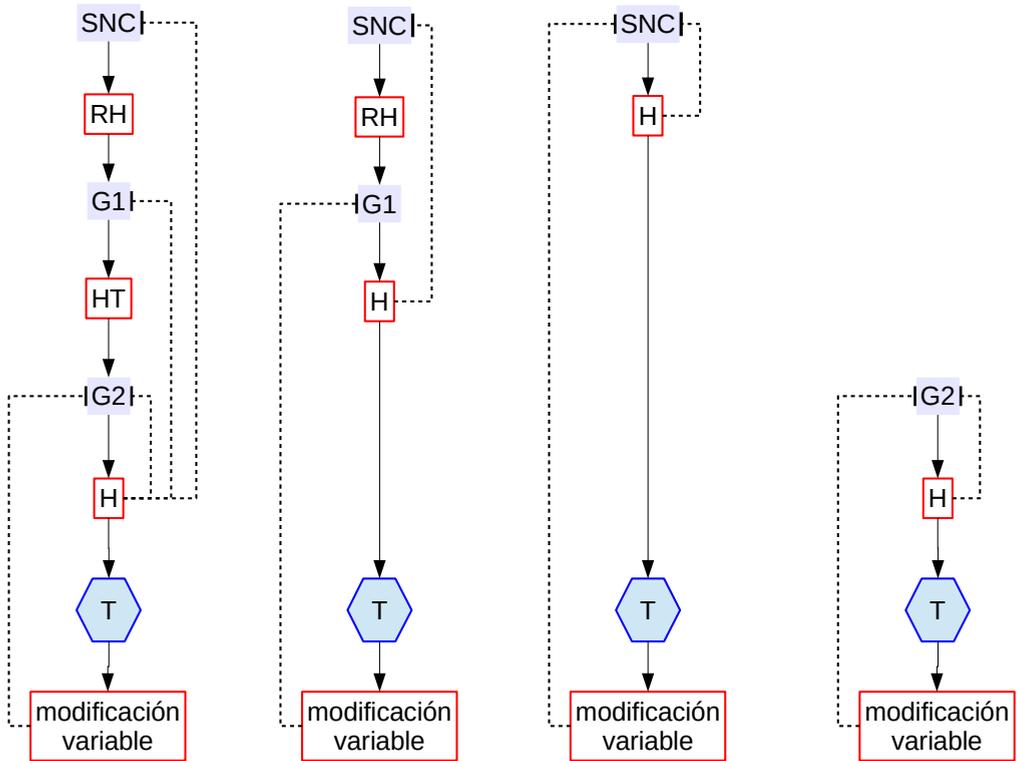


Figura 1.27. Mecanismos generales de acción hormonal: RH (hormona liberadora), HT (hormona trófica), H (hormona), T: (célula target). G1 y G2 (glándulas de secreción interna).

Un tercer mecanismo es el que tienen las hormonas que son producidas por el SNC y estas actúan directamente sobre la célula target. Tanto la hormona como la variable retroalimentan el sistema. Ejemplo de este mecanismo es el de la hormona antidiurética y la oxitocina.

Por último nombraremos a las hormonas producidas por glándulas que actúan sobre células target y que modifican una variable plasmática. Tanto la hormona como los cambios en la variable pueden modificar la secreción por parte de la glándula.

1.13. Respuestas de células blanco del sistema endócrino

Podemos reconocer mecanismos generales de acción hormonal, que enumeramos a continuación

1.13.1. Respuesta celular escalonada

Una célula blanco puede poseer un receptor R1 que la hace sensible a la hormona H1. Al actuar H1 sobre la célula target, se reprime G1 por lo cual la célula blanco perderá su sensibilidad a H1, pero a su vez se activa G2 que tiene la información para otro receptor R2 que hace sensible a la misma célula a la hormona H2, Figura 1.28. Anteriormente no era sensible a esta hormona. La acción de H2, reprime el gen G2, perdiendo la célula la sensibilidad a H2, pero se activa G3 que dará un receptor R3. Estos cambios fenotípicos hacen que la célula ahora sea sensible a H3 y deje de serlo a H2.

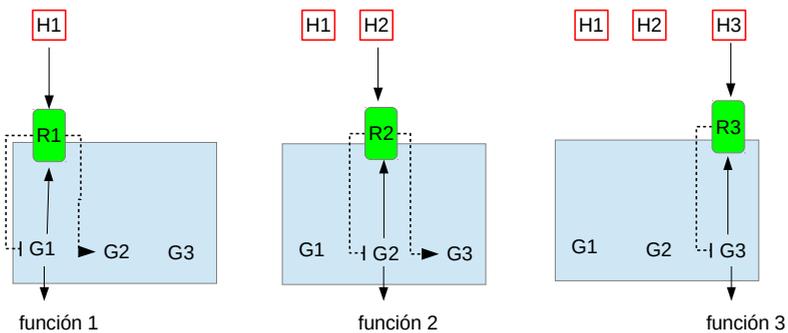


Figura 1.28. El recuadro de mayor tamaño representa una célula blanco. G1-G3 genes que codifican un receptor R1-R3 y H1-H3 son hormonas.

1.13.2. Receptores diferentes

Una misma hormona H1 puede tener diferentes receptores en diferentes células blanco. De esta manera la hormona circulante podrá tener efectos distintos de acuerdo a que célula estimula por su receptor específico, Figura 1.29.

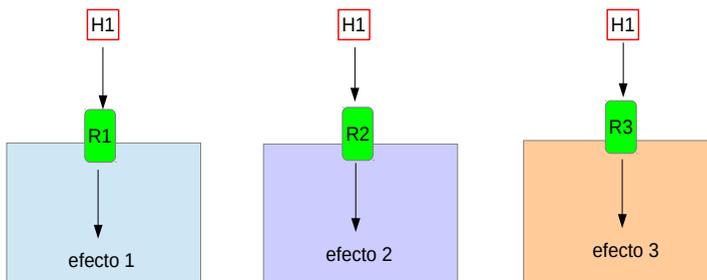


Figura 1.29. En recuadros de diferentes tonos se esquematizan diferentes tipos de células que poseen distintos receptores (R1-R3) todos sensibles a la misma hormona H1, pero que según interactúe con cada receptor tendrá efectos diferentes.

1.13.3. Respuestas autorreguladas

Algunas glándulas (G) producen una hormona (H1) que actúa sobre un receptor R1 de una célula blanco, Figura 1.30

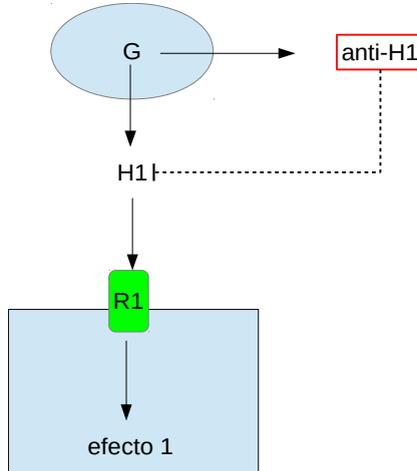


Figura 1.30. R1 es el receptor de la célula blanco para la hormona H1, sintetizada por la glándula G que produce un receptor señuelo anti-H1.

Simultáneamente G produce una proteína (anti-H1) que puede unirse a la hormona e impedirle la unión al receptor R1 y la acción sobre el blanco. La proteína anti-H1 suele llamarse receptor soluble o señuelo y tiene una acción inhibitoria sobre la hormona. De acuerdo a la proporción entre H1 y anti-H1, la acción sobre el blanco y el efecto alcanzado puede ser muy diferente.

1.13.4. Receptores múltiples con diferentes combinaciones

Existen sistemas de respuesta a hormonas (H1) donde hay más de un receptor (R1-R3), Figura 1.31. De acuerdo a la combinación de estos receptores pueden lograrse diferentes efectos (efecto 1 y efecto 2) e inclusive puede llegar a inhibirse la acción hormonal.

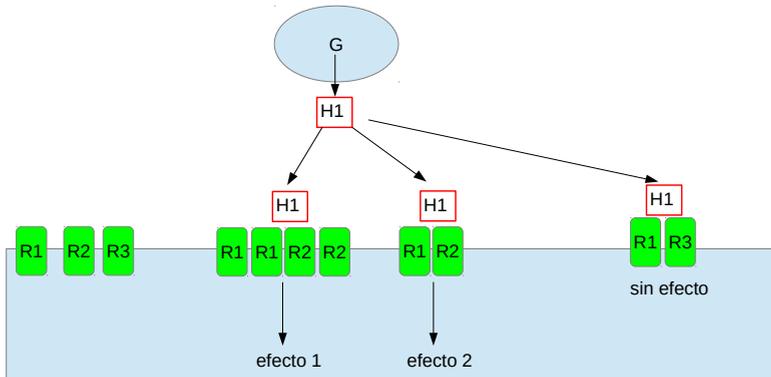


Figura 1.31. Sistema de respuesta formado por múltiples receptores: R1, R2 y R3 en respuesta a una hormona H1 producida por una glándula G. Se presentan diferentes efectos según la combinación de R1-R3.

1.13.5. Regulación por proteínas transportadoras

Las proteínas transportadoras no solo son útiles para transportar hormonas de estructura hidrofóbica sino que pueden participar en la regulación de su acción, Figura 1.32. La glándula G, produce una hormona H1 que es transportada por HBP1 y actúa sobre un target 1. La célula blanco tendrá un efecto sobre una variable en respuesta a la hormona y puede también producir otra proteína transportadora de H1 que llamaremos HBP2. Esta proteína transportadora al unirse a H1 podría inhibir su función. De esta manera se autocontrola el sistema, ante una secreción y acción exacerbada de H1, se producirá mucha HBP2 que inhibirá H1.

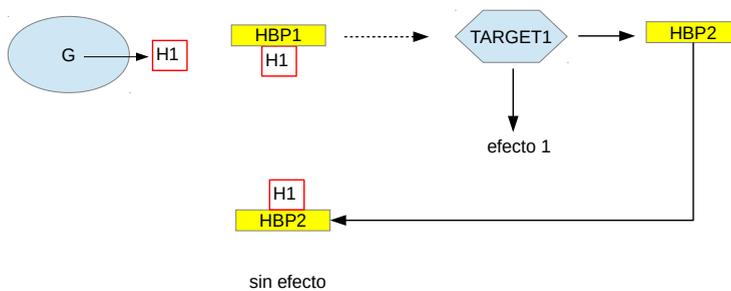


Figura 1.32. Control del efecto de una hormona H1 sobre un target 1 por la producción de una proteína transportadora HBP2 con acción inhibitoria.

1.13.6. Regulación activadora – inhibidora

Una célula target tiene genes G1 y G2 para dos receptores, pero en una circunstancia determinada puede expresar solo R1, siendo sensible a la hormona H1 e insensible a H2, ya que no expresa el receptor R2, Figura 1.33. Si la hormona se une a R1 la célula será insensible a H2 ya que inhibe el G2, pero si desaparece el efecto de H1, se desreprime G2, expresando el receptor R2, siendo sensible ahora a H2, que podría inhibir G1 y dejar a la célula sin capacidad de responder a H1, ya que ahora no se expresaría su receptor

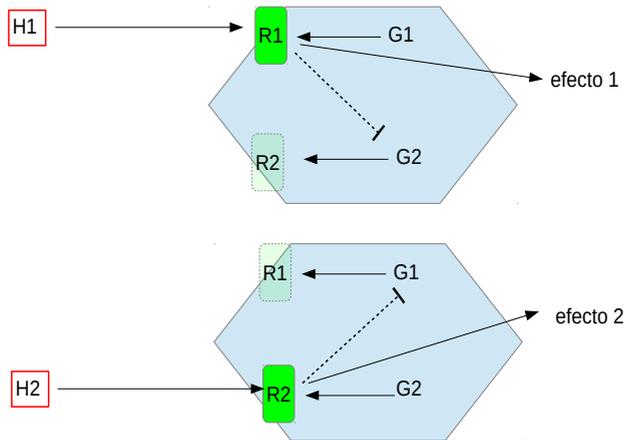


Figura 1.33. Los recuadros R1 y R2 representan receptores de las hormonas H1 y H2. En recuadros con línea de puntos se representa un posible receptor pero que no se expresa.

1.13.7. Cross-Talk

Se entiende por cross-talk a la interacción entre componentes de un sistema de señalización de una hormona a través de un receptor y los componentes corriente abajo de otro receptor, Figura 1.34. Un segundo mensajero de un sistema puede inhibir o activar componentes de otros sistemas. De esta manera algunas hormonas podrían actuar en forma conjunta, pero habiendo cross-talk entre sus receptores, la acción podría ser sinérgica o antagónica, hallando efectos mayores o menores que cuando las dos actúan por separado. Un caso ya visto en clases anteriores es la inhibición de los canales de calcio del retículo endoplasmático por GMPC, segundo mensajero de los receptores asociados a guanilato ciclasa. La inhibición de los canales de calcio dejará sin efecto a las hormonas que actúan a través de cambios en el calcio intracelular

como aquellas que utilizan los receptores asociados a fosfolipasa C e inositol trifosfato.

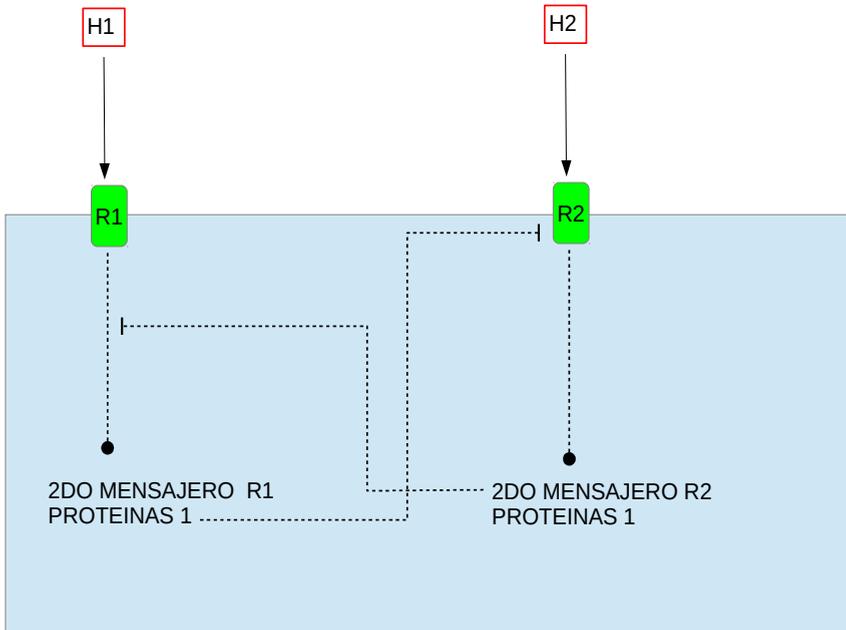


Figura 1.34. Los hormonas H1 y H2 realizan sus efectos sobre una célula a través de receptores específicos H1 y H2, sin embargo componentes de cada sistema, corriente abajo del receptor pueden activar o inhibir otras proteínas del otro sistema.

1.13.8. Amplificación de señal

Muchos de los componentes corriente abajo de un receptor son enzimas y como tales son capaces por si solas de formar muchas moléculas de producto sin consumirse en el proceso. Cuando una enzima tiene como sustrato otra enzima se logra amplificación. En la Figura 1.35 se muestra la acción de 1 hormona H, esta activará 1 proteína Ras, pero como esta tiene acción catalítica y puede reutilizarse, producirá por ejemplo 10 proteínas Raf-P. Cada una de las Raf-P puede producir 10 MEK-P, pero como son 10 entonces la producción será de 100 MEK-P y así sucesivamente. El número 10 es solo ilustrativo.

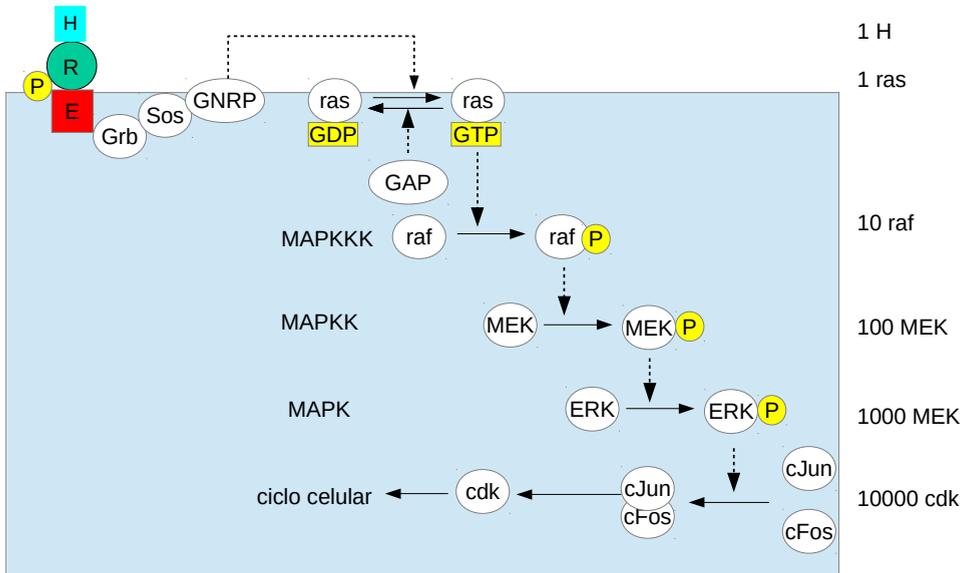


Figura 1.35. Amplificación de una señal. A la derecha se muestran números hipotéticos de las moléculas que se formarían por la acción hormonal de H.

1.14. Métodos de estudios sobre endocrinología experimental

La endocrinología es la ciencia que estudia el sistema endócrino, su fisiología y sus patologías. El descubrimiento de una hormona, su acción, célula blanco y receptores, entre otros componentes del sistema implica miles de horas de trabajo de miles de investigadores a lo largo y ancho del mundo, utilizando ingeniosos y a veces muy costosos experimentos e instrumental. A continuación se hará un simplificación de cómo podrían llevarse adelante algunos descubrimientos.

1.14.1. Ablación de glándulas

Supongamos que enfrentamos un cambio en una variable plasmática, sin duda el mismo se debe a un cambio fenotípico de uno o más grupos celulares. Si dicho cambio no lo podemos explicar por los mecanismos conocidos, podemos sospechar que puede estar presente alguna hormona aun desconocida. Si sospechamos que la misma puede provenir de alguna glándula conocida se puede realizar un experimento de ablación de glándulas, si dicha práctica no compromete la vida del animal de experimentación. Obviamente estos estudios no se hacen en humanos y en animales se pueden realizar cumpliendo con rígidos protocolos de trabajo respetando al máximo el animal y sus

derechos. En la Figura 1.36, representamos a la izquierda un animal con las tres glándulas (G1, G2 y G3), en dicho animal medimos el efecto biológico de una supuesta hormona por el tamaño de la barra que se encuentra debajo. A continuación tenemos un animal al que quirúrgica o químicamente le anulamos G1, como el efecto sigue presente deducimos que de existir H, no es producida por G1, sino debería desaparecer el efecto al carecer de la glándula.

ABLACIONES DE GLANDULAS

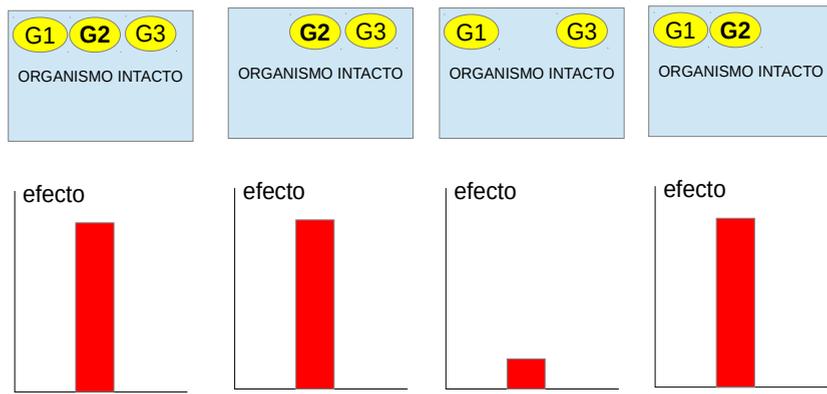


Figura 1.36. Las glándulas G1, G2 y G2 son posibles glándulas productoras de una supuesta H a quien asignamos un efecto biológico, medido por el largo de la barra del gráfico inferior..

A continuación un animal sin G2, al carecer de efecto, nos permite concluir que posiblemente el efecto se deba a algo, quizás una hormona H, producida por G2. G3 no estaría entre las candidatas a producir la hormona, por la magnitud del efecto observado luego de su ablación.

1.14.2. Extractos y purificados de glándulas, inyección y medición de efectos

Otra forma de identificar si una supuesta hormona está actuando es obtener las posibles glándulas productoras, realizar a partir de ellas un homogenado e inyectarlo en un animal de las mismas características, Figura 1.37. Aquel extracto que al inyectarlo produzca el efecto observado en el animal intacto, estará indicándonos cual podría ser la glándula involucrada en la producción. Nunca estos experimentos son concluyentes por si solos y requieren miles de validaciones.

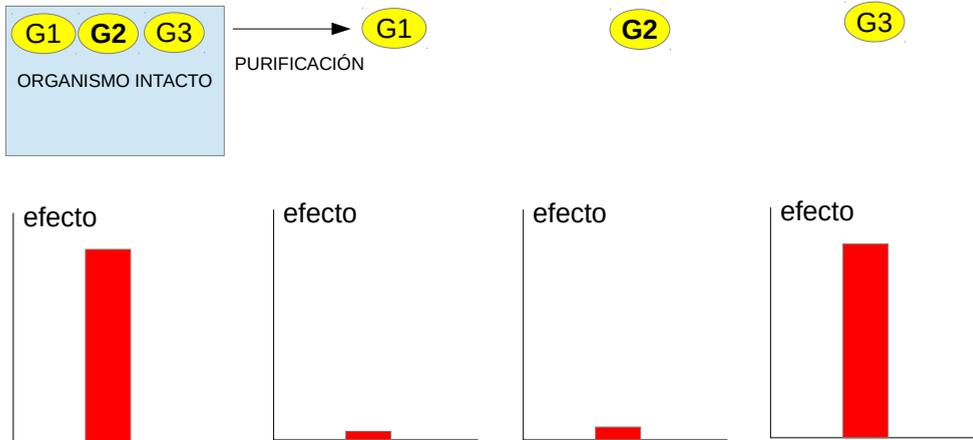


Figura 1.37. De un organismo intacto por métodos quirúrgicos separamos tres glándulas G1, G2 y G2 que podrían estar secretando una hormona que produzca un efecto, mostrado por el tamaño de la barra de la gráfica. Si el extracto de una glándula no produce el efecto posiblemente no sea la glándula que produce la supuesta hormona.

1.14.3. Modelos animales con tumores o hiperfunción de una glándula

La disponibilidad de líneas de animales con tumores glandulares es de utilidad en el estudio. Supongamos que sospechamos que un efecto, mostrado por el tamaño de la barra que se encuentra en el gráfico, es producido por una supuesta hormona que pensamos es secretada por alguna de las glándulas G1, G2 y G3. Si se dispone de animales que tengan tumores de esas glándulas, y en el animal que tiene el tumor de una dada glándula el efecto es mayor, se puede sospechar que esa es la glándula productora. En la Figura 1.38, G3 sería la glándula sospechosa de ser la productora de la hormona.

TUMORES

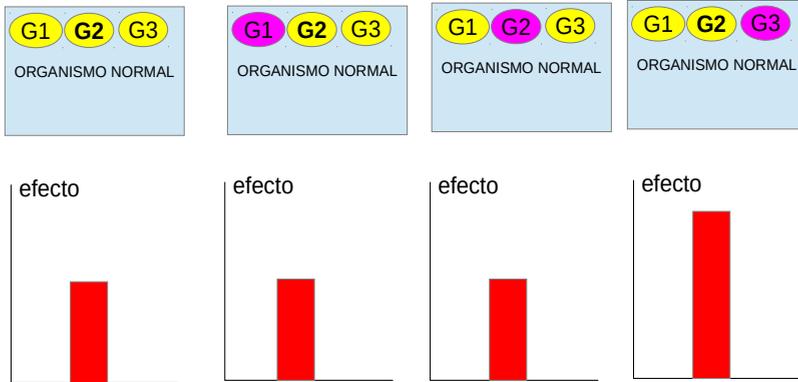


Figura 1.38. Un organismo intacto produce un efecto. Si un organismo con un tumor en una glándula produce un efecto mucho mayor, se puede suponer que dicha glándula estaría produciendo una supuesta hormona.

1.14.4. Purificación de sustancias de una glándula e inyección

Si los experimentos anteriores nos hubieran orientado a pensar que la glándula G2 es la responsable de la producción de la hormona, podríamos iniciar un proceso de purificación, es decir aislar las moléculas de las células para profundizar en sus estudios, Figura 1.39.

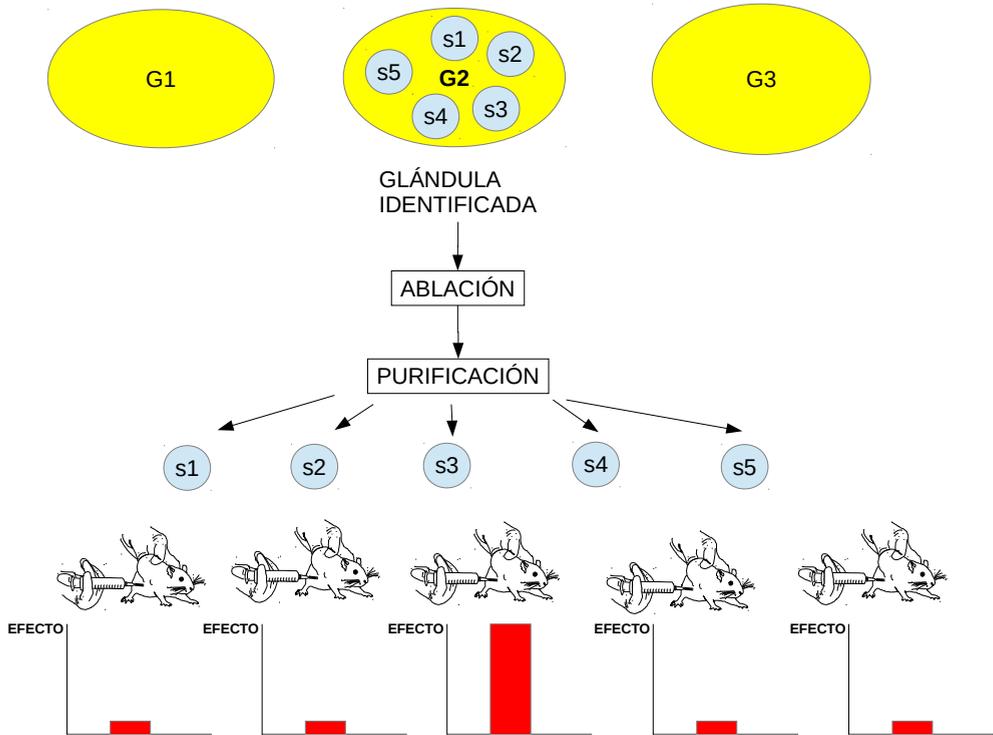


Figura 1.39. En G2, algunas de las sustancias s1 – s5 podría ser la hormona. Se aíslan dichas sustancias y se inyectan a animales de la misma línea. Aquella sustancia que produce el efecto que observamos podría ser la hormona.

Si logramos el cometido planteado en la Figura 1.39, tendremos fuerte evidencia que hemos aislado la hormona y este será un hito importante en toda la investigación. Todo en adelante será más sencillo y más seguro. Vendrán estudios químicos y biológicos que nos darán confirmación a nuestras hipótesis.

1.14.5. Desarrollo de método de medición de la hormona

Si hemos logrado aislar una sustancia que inyectada a un animal reproduce efectos observados que nos hacían sospechar de la existencia de una hormona, es muy probable que dicha sustancia sea la hormona. Entonces podremos iniciar un proceso de desarrollo de un sistema de medición de la concentración de la sustancia y que posibilitará además estudios más sofisticados como la histoquímica e inmunohistoquímica. Teniendo la hormona purificada, que en la Figura 1.40 llamamos s3, inyectaremos esta sustancia en un organismo genéticamente diferente del cual obtuvimos s3. Como consecuencia este organismo desarrollará una respuesta

inmune que nos permitirá luego de sucesivas inoculaciones obtener inmunoglobulinas de tipo G. Teniendo una inmunoglobulina que puede unirse a s3 de manera específica, procederemos a unirle a s3 una enzima o un isótopo radioactivo, obteniendo una hormona marcada. Con estos dos componentes: la hormona marcada y el anticuerpo, estamos en condiciones de desarrollar un método para medir la hormona dentro de las tecnologías ELISA O RIA.

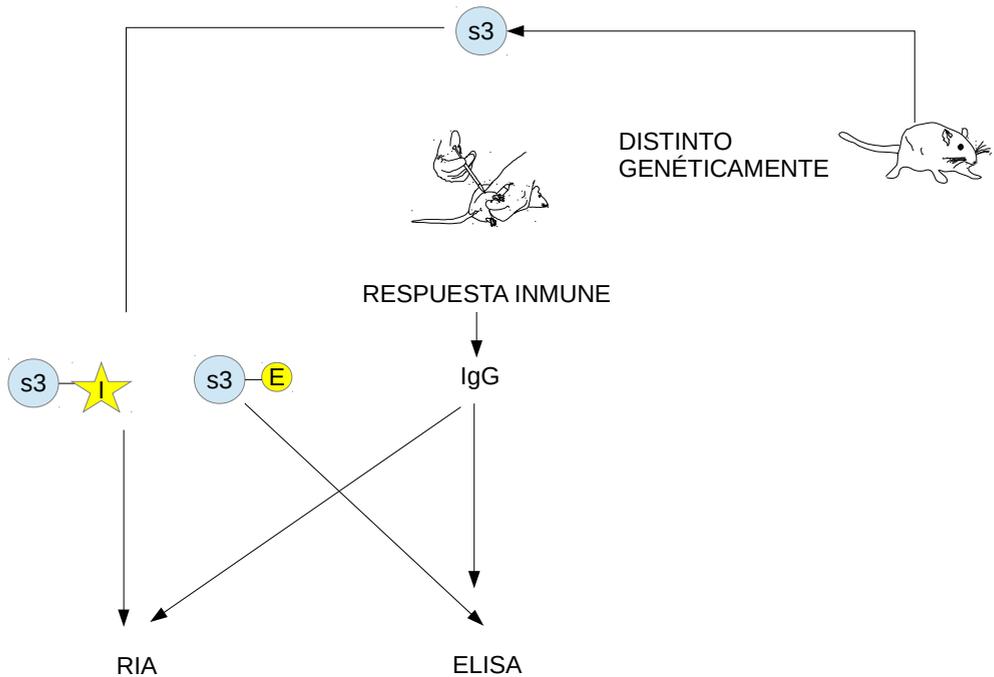


Figura 1.40. La inoculación de s3, la supuesta hormona, a un animal distinto inmunológicamente del cual fue obtenida, obtendremos anticuerpos anti-s3. Por otra parte podemos conjugar s3 con enzimas o isótopos radiactivos y así preparar un sistema de medida de la hormona dentro de las tecnologías RIA o ELISA.

1.14.6. Investigación de otros efectos de la hormona

Habitualmente comenzamos a sospechar de la presencia de una hormona por un efecto que hemos medido u observado, pero puede no ser el único. Teniendo la hormona purificada, podemos inyectarla a un grupo de animales (H) mientras que reservamos otro grupo de animales como controles (C), los cuales reciben una inyección de una solución pero sin la hormona. En el control tendremos el valor de una variable, indicado por el alto de la barra de la Figura 1.41. Si el valor de la variable cambia en

el grupo H, es porque la hormona tiene acción sobre ese efecto celular y sobre la variable en cuestión. Por lo contrario, si al inyectar la hormona ese valor no se modifica, tendremos alguna evidencia de que la hormona no interviene en los mecanismos que controlan a dicha variable. Si en el grupo H, el valor de una variable desciende con respecto al control, podemos decir que H estaría inhibiendo alguno de los pasos que generan la variable medida.

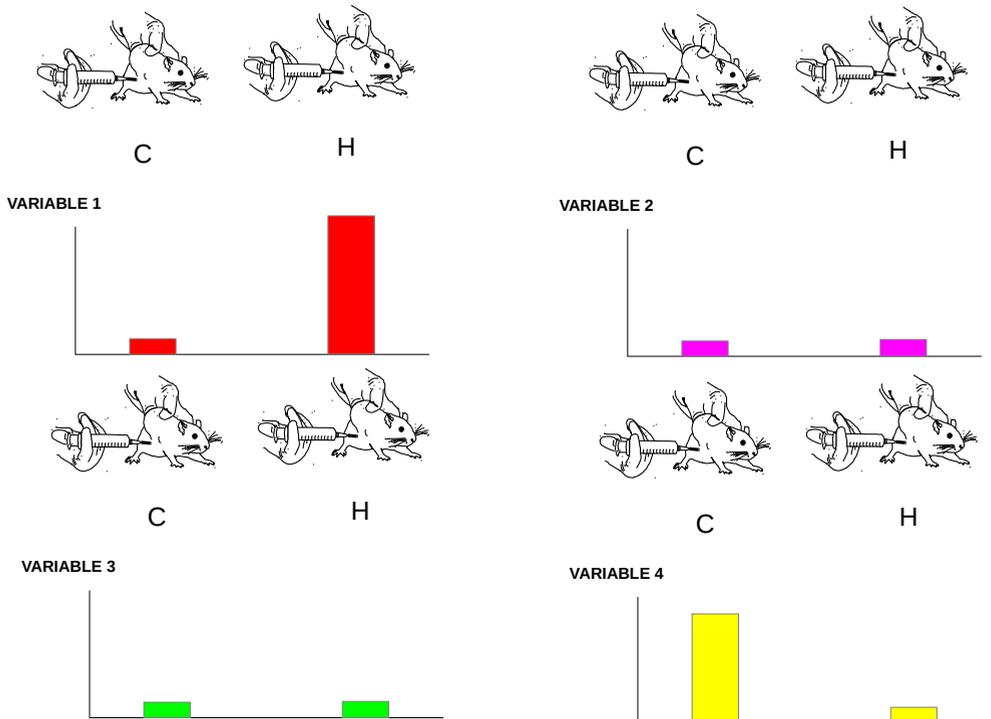


Figura 1.41. Se inyecta a el grupo H la hormona en un vehículo y al grupo C se le inyecta solo el vehículo. El aumento o disminución del valor de la variable indica participación de la hormona en el mecanismo de control de la variable medida.

1.14.7. Histoquímica

Si tenemos ya la hormona purificada, podemos marcarla con una enzima o bien con un isótopo radioactivo. Si inyectamos este producto en un animal la hormona se unirá a los receptores en los tejidos blanco. Luego podemos hacer cortes histológicos y con métodos adecuados identificar donde está la enzima o el isótopo utilizado. Aquellas células que muestren a la enzima o al isótopo es porque tienen receptores para la hormona y serían los tejidos blanco de la misma, Figura 1.42.

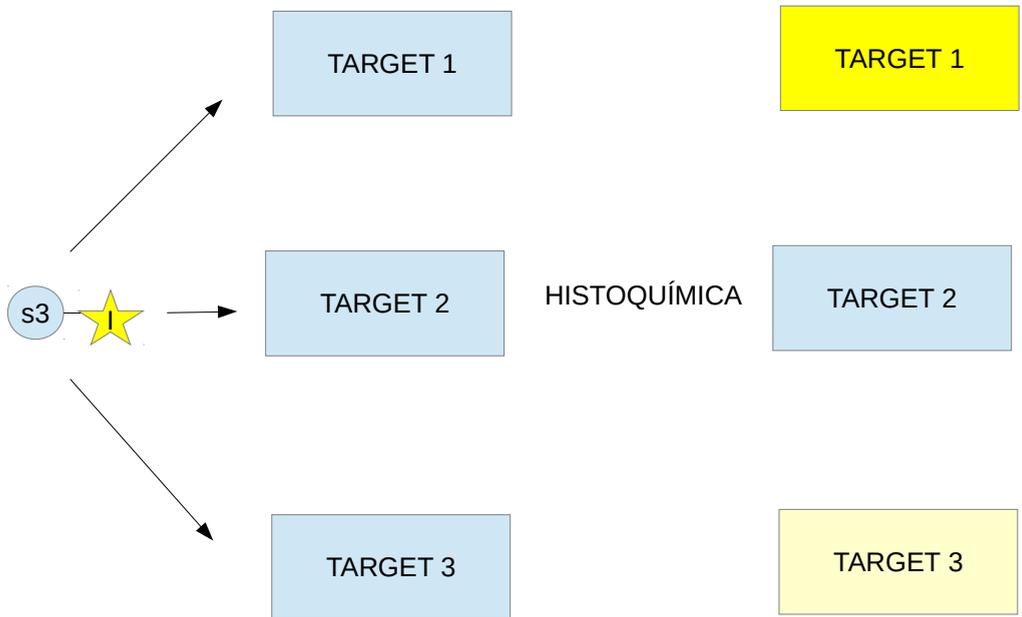


Figura 1.42. Al inyectar una hormona s3 marcada con un isótopo I o una enzima, se unirá a receptores. Aquellos tejidos que muestren el trazador (isótopo o enzima) es porque tienen receptores. Cuanto más trazador muestren, más receptores expresarán.

2. HIPÓFISIS E HIPOTÁLAMO

2.1. Hormonas liberadoras hipotalámicas

Las hormonas liberadoras hipotalámicas son un conjunto de péptidos y proteínas generados por el hipotálamo que actúan estimulando o inhibiendo la liberación de hormonas por parte de la adenohipófisis.

Dentro de los mecanismos generales de acción se pueden incluir en aquellos sistemas que tienen más de una glándula y más de una hormona antes de actuar sobre la célula target, Figura 2.1.

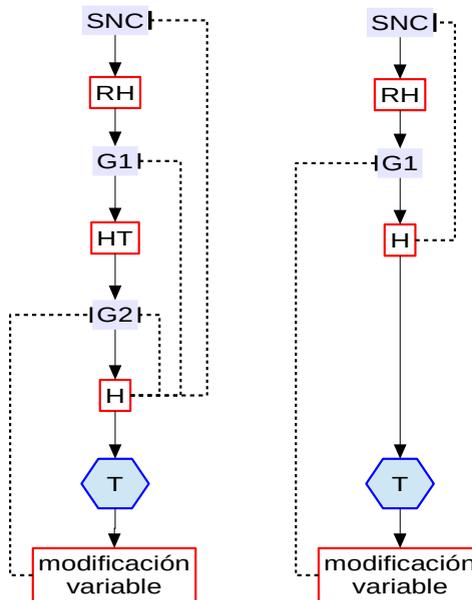


Figura 2.1. Sistemas aplicables a hormonas liberadoras hipotalámicas (RH). G1 representa a hipófisis, HT: hormona trópica. G2: glándula sobre la que actúa la hormona trópica (tiroides, corteza suprarrenal, gónadas), H: hormona producida por la glándula que actúa sobre célula target (T)

El factor liberador (RH) es producido por el hipotálamo y actúa sobre la hipófisis o glándula pituitaria (G1), la que produce hormonas trópicas (HT) que actuarán sobre otras glándulas (G2), las que producen hormonas (H) que finalmente actuarán sobre células blanco. Para algunos factores liberadores puede faltar HT y G2. La hipófisis es una glándula endócrina ubicada en la silla turca del esfenoides, en la base del cráneo.

Se comunica con el hipotálamo a través del tallo pituitario. Esta glándula tiene tres partes:

- 1- Lóbulo anterior o adenohipófisis.
- 2- Lóbulo intermedio o pars intermedia.
- 3- Lóbulo posterior o neurohipófisis.

La adenohipófisis está compuesta por un conjunto de células epiteliales rodeadas por capilares sinusoides y fenestrados a los cuales estas células vuelcan sus secreciones. Las células se clasifican en cinco grupos:

- 1- Somatotropas.
- 2- Mamotropas o lactotropas.
- 3- Corticotropas.
- 4- Gonadotropas.
- 5- Tirotropas.

La adenohipófisis secreta una serie de hormonas trópicas que tienen acción sobre otras glándulas endócrinas:

- 1- ACTH o adrenocorticotropina: hormona que tiene acción sobre la corteza suprarrenal.
- 2- TSH, hormona estimulante de la glándula tiroides o tirotropina: tiene acción estimulante de la glándula tiroides.
- 3- Hormona de crecimiento, somatotropina, STH o GH: hormona con acción estimulante directo del crecimiento o de la formación de IGF-1.
- 4- Prolactina u hormona luteotrópica: hormona que estimula la producción de leche en la glándula mamaria.
- 5- Gonadotropinas hipofisarias: hormonas que regulan acciones a nivel de las gónadas. Estas son la LH u hormona luteinizante y FSH u hormona folículo estimulante.

La pars intermedia, produce la hormona melanocito estimulante.

La neurohipófisis libera a la sangre, oxitocina y hormona antidiurética o vasopresina.

La liberación de las hormonas de la adenohipófisis es estimulada o inhibida por factores hipotalámicos:

- 1- Hormona liberadora de corticotropina o CRH.
- 2- Hormona liberadora de tirotropina o TRH.
- 3- Hormona liberadora de gonadotropinas o GnRH.
- 4- Hormona liberadora de prolactina o PrRH.
- 5- Hormona inhibidora de prolactina o PrIH.
- 6- Hormona liberadora de GH o GHRH.
- 7- Hormona inhibitoria de GH, GHIH o somatostatina.
- 8- Hormona estimuladora de hormona melanocito estimulante o MSHRH
- 9- Hormona inhibitoria de hormona melanocito estimulante o MSHIH.

Todas estas hormonas tienen la particularidad de ser hidrosolubles, poseer estructura

polipeptídica y actuar sobre las células blanco (del lóbulo anterior o medio de la hipófisis) a través de receptores de 7 dominios transmembrana asociados a proteínas G, Figura 2.2.

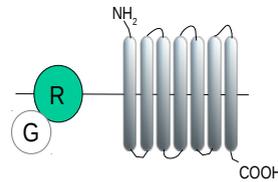


Figura 2.2. Receptores de siete dominios transmembrana

Estos receptores generalmente se asocian a proteínas Gs o Gq, y a las enzimas adenilato ciclasa y fosfolipasa C, si son hormonas estimuladoras. En cambio se hallan ligados a proteínas Gi, si actúan como hormonas inhibitorias, Figura 2.3. Los asociados a Gs y Gi actúan modificando la concentración intracelular de AMPc y los asociados a Gq los niveles de inositol trifosfato, diacilglicerol y calcio. La Figura 2.3 muestra una simplificación de los mecanismos estudiados en detalle en clases anteriores.

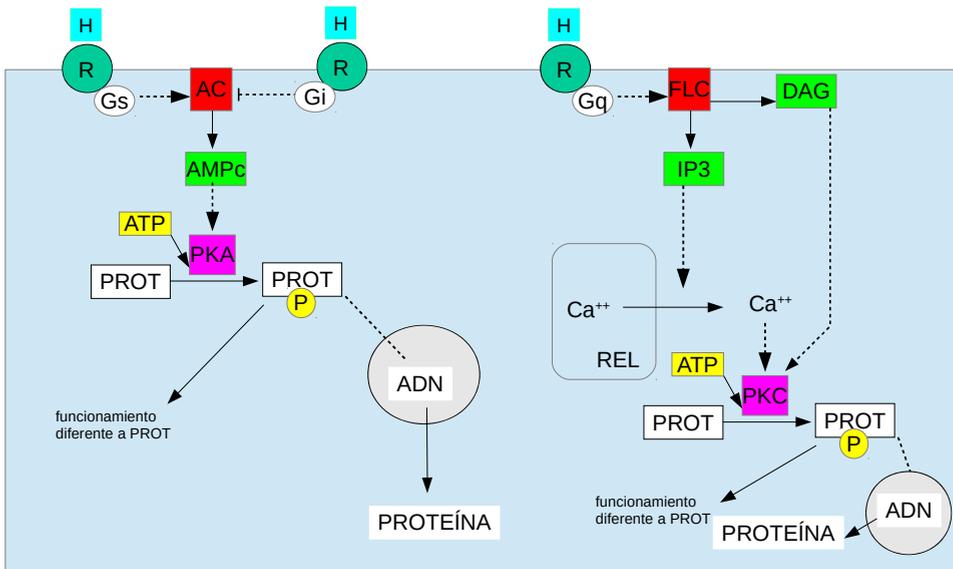


Figura 2.3. Mecanismos generales de acción de las hormonas hipotálamicas (H) asociados a proteínas G estimuladoras (Gs y Gq) e inhibitorias (Gi) que modifican la actividad de enzimas de señalización adenilato ciclasa (AC) y fosfolipasa C (FLC). Básicamente los efectos son mediados por segundos mensajeros: AMP cíclico (AMPc), inositol trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG) y calcio (Ca⁺⁺).

2.1.1. *Hormona liberadora de corticotropina*

Es un péptido de 41 aminoácidos que se origina a partir de un precursor de 194 aminoácidos y que actúa sobre las células corticotropas de la hipófisis. Este péptido es también sintetizado por la placenta. Su nombre recomendado es corticoliberina aunque también se lo conoce como factor liberador de corticotropina, y por sus siglas CRF o CRH, Figura 2.4.

Tiene dos receptores CRHR1 y CRHR2 ambos asociados a Gs. Por otra parte tiene una proteína transportadora CRHBP que se une a CRH y lo inactiva.

Se origina a partir de un precursor de 194 aminoácidos, al cual se le elimina un péptido señal de 24 aminoácidos y un propéptido de 129 aminoácidos. El CRH se ubica en el extremo C terminal del precursor y tiene 41 aminoácidos. En su extremo C terminal el aminoácido isoleucina se transforma en isoleucilamida.

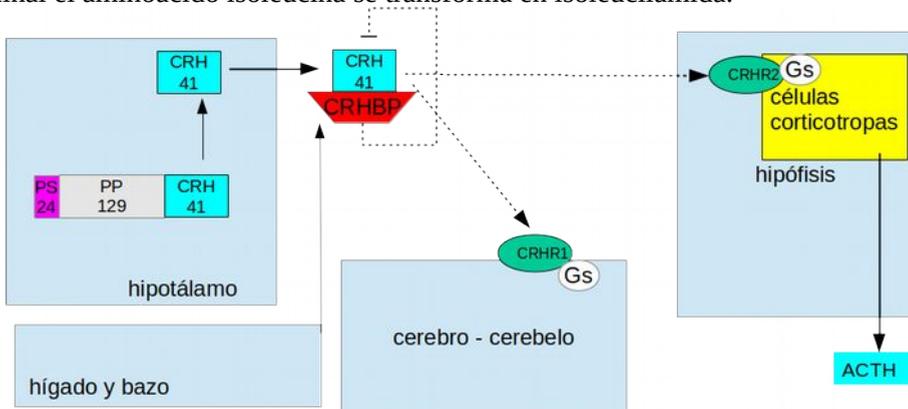


Figura 2.4. Esquema de secreción, transporte y acción de hormona liberadora de corticotropina (CRH). PS: péptido señal del precursor, PP: propéptido del precursor de CRH. CRHR1 CRHR2 receptores 1 y 2 de CRH. ACTH: adrenocorticotropina. El número en cada recuadro indica la cantidad de aminoácidos de la estructura en cuestión.

2.1.2. *Hormona liberadora de tirotropina*

También conocida como thyrotropin releasing hormone, TRH, TRF o factor liberador de tirotropina o tiro liberina. Es un péptido de 3 aminoácidos que se origina a partir de un precursor de 242 aminoácidos conocido como protiro liberina. A partir de este precursor y por corte específico en diferentes sectores pueden formarse tripéptidos con la secuencia: piroglutamato-histidil-prolinamida. Los cortes en 84-86, 114-116, 135-137, 154-154 y 227-229 dan el TRH.

El TRH actúa sobre las células tirotropas de la adenohipófisis a través de receptores asociados a Gq-FLC Figura 2.5.

En membranas de células del sistema nervioso y riñón, existe una enzima llamada TRH-degradating ectoenzyme (TRH-DE) o piroglutamil aminopeptidasa que hidroliza el ácido piroglutámico de TRH eliminando su actividad estimuladora sobre hipófisis.

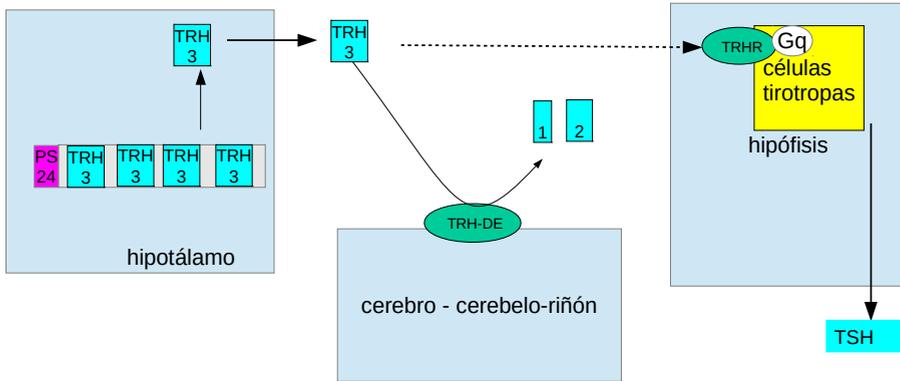


Figura 2.5. Síntesis, secreción, acción y degradación de la tiroliberina (TRH). TRHR: receptor de TRH. TSH tirotofina u hormona estimulante de tiroides. TRH-DE. TRH degrading ectoenzyme. El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

2.1.3. Hormona liberadora de gonadotropina

Es un decapeptido que se origina a partir de un precursor de 92 aminoácidos, conocido como progonadoliberin-1. La hormona liberadora de gonadotropina también se la conoce como gonadoliberina o GnRH (gonadotropin releasing hormone), Figura 2.6.

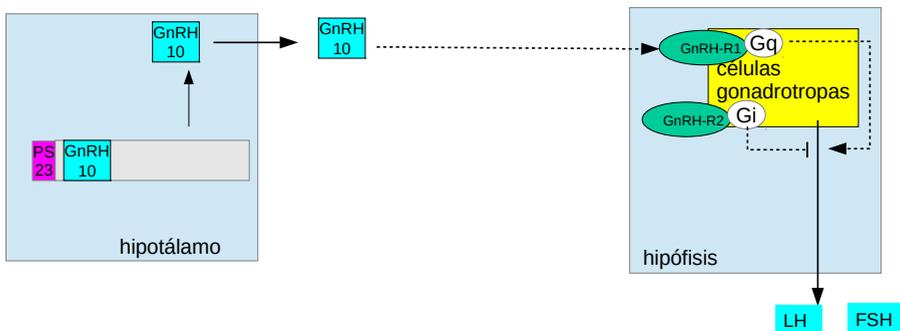


Figura 2.6. Síntesis, liberación y acción de la gonadoliberin (GnRH). En células gonadotropas se hallan dos receptores (GnRH-R1 y GnRH-R2). Las células gonadotropas producen hormona luteinizante (LH) y hormona foliculo estimulante (FSH) ante la acción de GnRH. El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

El procesamiento postraduccionnal de este precursor genera un péptido señal de 23 aminoácidos, la gonadoliberin-1 (GnRH) y un GnRH associated peptide que inhibe la liberación de PRL.

La gonadoliberin-1 tiene piroglutámico en N-terminal y glicinamida en C terminal.

Actúa a través de un receptor asociado a Gq-FLC, el GnRH-R1. El déficit de este receptor produce el Hipogonadismo Hipogonadotrópico 7.

También puede GnRH unirse al receptor GnRH-R2 que actuaría como receptor inhibidor.

Existe otra proteína, progonadoliberin-2 que generan GnRH2 y GnRH associated peptide-2, pero que se expresa más en otros tejidos.

2.1.4. Hormona liberadora de prolactina

También conocida como PrRH o prolactin releasing peptide, es un polipéptido no totalmente caracterizado, pero que se ha demostrado que se une a hipófisis y estimula la liberación de PRL en forma dosis dependiente.

Actúa a través de receptores asociados a proteína Ras y receptores de tirosin quinasa intrínseco, Figura 2.7. La proteína precursora de 87 aminoácidos tiene un péptido señal de 22 aminoácidos y genera en su procesamiento dos precursores del PrRH de 31 aminoácidos (PrRH31) y de 20 aminoácidos (PrRH20) a partir del cual se forma el PrRH por modificación del extremo C terminal, formando tirosinamida.

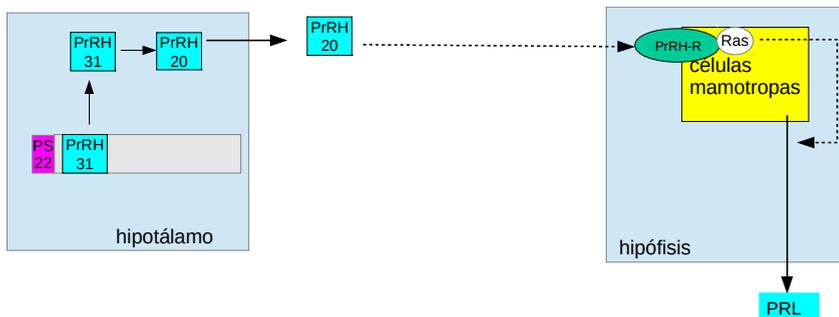


Figura 2.7. Síntesis y acción de la hormona liberador de prolactina (PrRH), su receptor en las células mamotropas (PrRH-R) y su estimulación de la liberación de prolactina (PRL). El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

2.1.5. Hormona inhibidora de prolactina (PrIH)

No es un péptido sino un derivado del aminoácido tirosina, la dopamina.

2.1.6. Hormona liberadora de somatotropina

También conocida como somatoliberina o growth hormone releasing hormone (GHRH o GHRF). Es un péptido de 44 aminoácidos originado a partir de un precursor de 108 aminoácidos, cuyo procesamiento genera un péptido señal y dos propéptidos. Actúa por receptores asociados a Gs, Figura 2.8. El déficit de GHRF produce el Déficit Aislado de GH 1B, caracterizado por una disminución de GH plasmática.

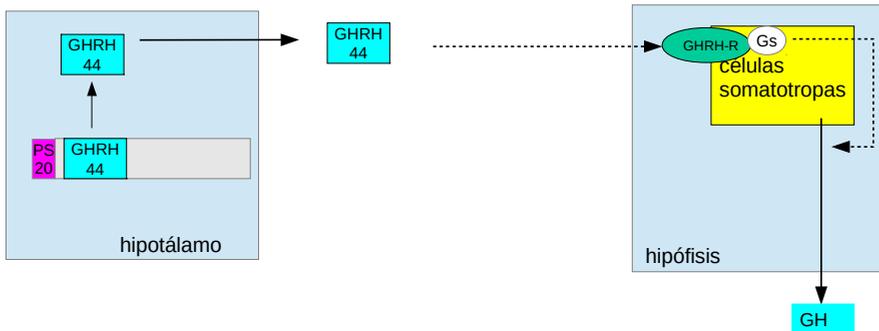


Figura 2.8. Producción y acción de la hormona liberadora de somatotropina (GHRH) sobre su receptor (GHRH-R) y producción de la hormona de crecimiento (GH). El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

2.1.7. Somatostatina

También conocida como hormona inhibitoria de GH (GHIH) o somatostatina (SST). Es un péptido de 14 aminoácidos (SST14) o de 28 aminoácidos (SST28), que surgen por procesamiento de un precursor por corte en los aminoácidos 89-116 o 103-116. Además de inhibir la secreción de GH, tiene acción inhibitoria sobre la secreción de insulina y la de glucagón, Figura 2.9.

La secuencia de SST14 es AGCKNFFWTFTSC (ala-gli-cis-lis-asn-fen-fen-tir-tre-fen-tre-ser-cis).

Tiene diferentes tipos de receptores que actúan por Gi y según donde se hallan ubicados, ejercen diferentes funciones:

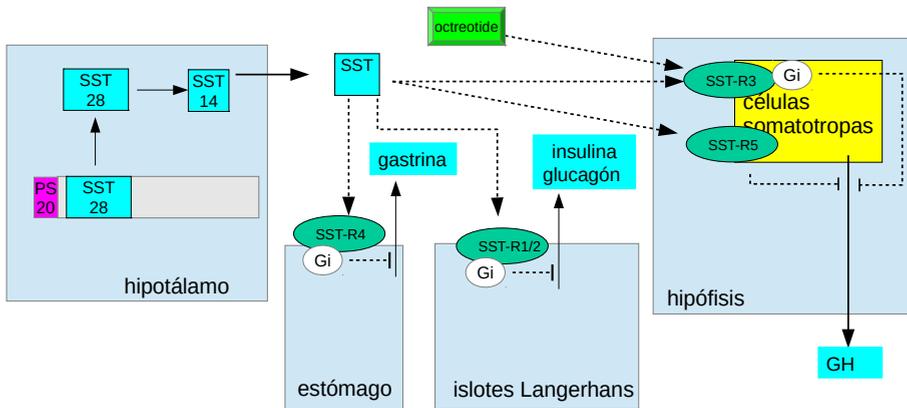


Figura 2.9. Producción de somatostatina 28 (SST28) y somatostatina 14 (SST14) y su acción sobre receptores de somatostatina 3 y 5 (SST-R3 – SST-R5) dependientes de proteínas G inhibitorias (Gi) en células somatotropas productoras de hormona de crecimiento (GH). El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

SSTR3 y SSTR5: inhiben la liberación de GH y ambos se expresan en hipófisis.

SSTR4: inhibe la secreción de gastrina y secretina. Se expresa en estómago y otros órganos.

SSTR1 y SSTR2: inhiben la secreción de insulina y glucagón y se expresan en células alfa y beta de los islotes pancreáticos. Estos receptores actúan por Gi.

El octreotido es un octapéptido sintético con actividad similar a la SST que se utiliza para tratamiento de hiperproducción de GH como sucede en la acromegalia. Su secuencia de aminoácidos es fen-cis-fen-trp-lis-tre-cis-ser, con un puente disulfuro entre ambas cisteínas. Se administra por vía subcutánea y se ha utilizado con fines de tratamientos en desordenes ligados a GH, insulina, glucagón, etc.

2.1.8. Hormona liberada de hormona melanocito estimulante o MSHRH

Es un pentapéptido con homología con la oxitocina. A continuación se muestra la secuencia de aminoácidos de la oxitocina y en **negrita** los correspondientes a MSHRH: **cis-tir-ile-gln-asn**-cis-pro-leu-gli.

2.1.9. Hormona inhibitoria de la hormona melanocito estimulante o MSHIH

Es un tripéptido con homología con la oxitocina. A continuación se muestra la secuencia de aminoácidos de la oxitocina y en **negrita** la del MSHIH: cis-tir-ile-gln-asn-cis-**pro-leu-gli**.

2.2. Hormonas de la pars intermedia

2.2.1. Hormonas melanocito estimulante

Son péptidos generados a partir de un precursor común con otras hormonas, se trata de la proteína proopiomelanocortina (POMC), Figura 2.10. A partir de ella por procesamiento postraduccional se forman las siguientes hormonas:

1- Alfa-melanotropina, también conocida como hormona estimulante de melanocitos alfa (α MSH). Es un péptido de 13 aminoácidos que tiene efectos estimulantes sobre la síntesis de melanina en los melanocitos y por ende tiene que ver con la pigmentación de la piel, pero también tiene efectos controlando el comportamiento de la alimentación y de la actividad sexual.

2- Beta-melanotropina, también conocida como hormona estimulante de melanocitos beta (β MSH). Es un péptido de 18 aminoácidos que también tiene actividad sobre la pigmentación de la piel por estimulación de los melanocitos.

3- Gama-melanotropina, conocida también como hormona estimulante de melanocitos gama (γ MSH) de funciones menos conocidas.

Las tres hormonas mencionadas, actúan sobre receptores asociados a proteínas Gs de los que se conocen varios tipos MSH-R1, MSH-R2, MSH-R3, MSH-R4, MSH-R5.

Una droga análoga a α MSH, el afamelanotide, se utiliza en trastornos de la pigmentación, como fotoprotector debido a que aumenta el proceso de formación de melanina y también en trastornos de la alimentación.

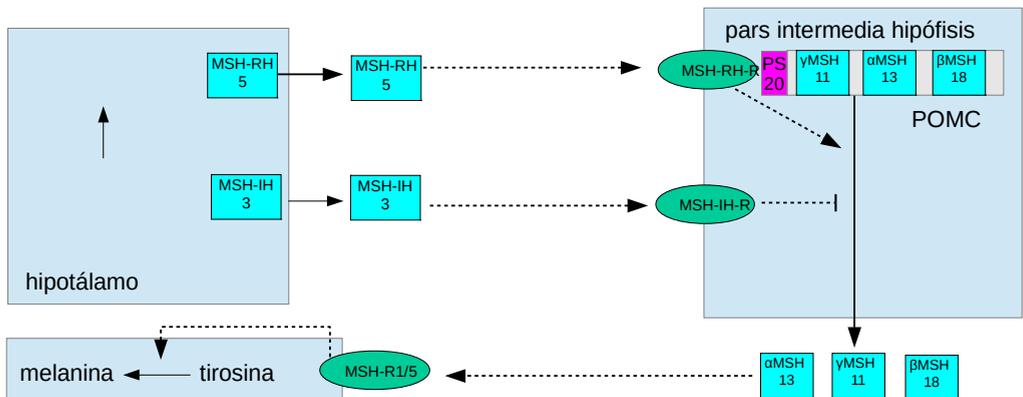


Figura 2.10. Secreción y acción de la hormona liberadora (MSH-RH) e inhibitoria (MSH-IH) de las hormonas melanocito estimulante (MSH alfa, beta y gama) y acción de estas últimas sobre los tejidos blanco a través del receptor de hormona melanocito estimulante (MSH-R1/5).

2.3. Hormonas de la neurohipófisis

2.3.1. Vasopresina

La vasopresina, también conocida como hormona antidiurética (ADH) o arginina vasopresina (AVP) tiene efecto directo sobre el riñón y sobre los vasos sanguíneos produciendo reabsorción de agua y vasoconstricción periférica, respectivamente. La secreción es inhibida por la activación de los receptores opiodes kappa del núcleo supraóptico, mientras que es estimulada por baroreceptores y receptores de la osmolaridad.

Se produce a partir de un precursor que posee un péptido señal y genera además de ADH otros péptidos como la neurofisina II y un glucopéptido llamado copeptina. Su secuencia de aminoácidos es cis-tir-fen-gln-asn-cis-pro-arg-glicinamida y posee un puente disulfuro intracatenario, Figura 2.11.

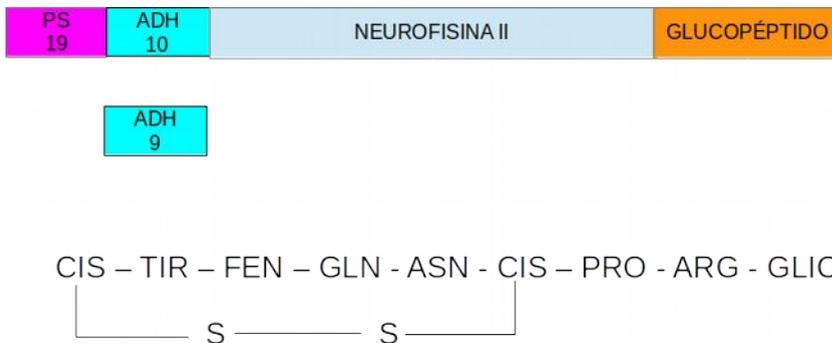


Figura 2.11. Precursor de ADH y su estructura primaria.

Presenta en los tejidos blanco diferentes tipos de receptores, Figura 2.12:

Receptores AVPR2: mediados por Gs e involucrados en reabsorción renal de agua. Al unirse la hormona al receptor aumenta la actividad de adenilato ciclasa, aumentando los niveles de AMPc, la actividad de proteín kinasa A y la expresión de acuaporina 2 (Aqp2) en membrana apical del túbulo colector, favoreciendo la absorción de agua. En la membrana basolateral se halla la Aqp3 en forma constitutiva. Al expresarse Aqp2, el agua se mueve de un sitio hiposmótico como lo es el ultrafiltrado hacia un medio hiperosmótico, produciendo así la reabsorción de agua.

Receptores AVPR1a: asociado a proteínas Gq asociadas a FLC, se lo vincula a comportamientos sociales, como receptividad negativa de hembras, comportamiento maternal y contracción del músculo vascular. Los mecanismos sobre la contracción del

músculo liso son mediados por aumento del calcio intracelular.

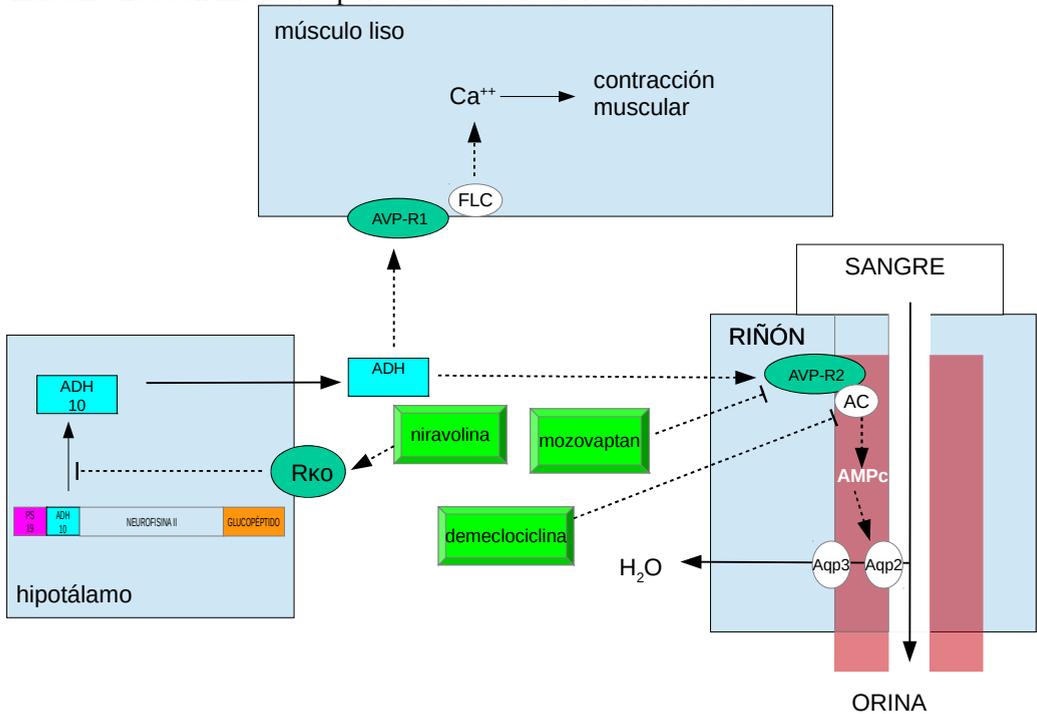


Figura 2.12. Secreción y efectos de hormona antidiurética (ADH) sobre receptores de hormona antidiurética (AVP-R2 y AVP-R1), cuyos efectos son mediados por adenilato ciclasa (AC) y fosfolipasa C (FLC). Se muestran los efectos inhibitorios sobre la acción de ADH de las sustancias acuaréticas: niravolina, demeclociclina y mozovaptan.

Receptores AVPR1b: asociado a Gq y FLC e involucrados en la regulación de la presión sanguínea a través de la vasoconstricción.

Regulación de la secreción y efectos

La secreción de ADH es estimulada por el calor, los vómitos, el aumento de la osmolaridad del LEC y la disminución de la volemia. Contrariamente, el frío y el etanol inhiben su secreción, Figura 2.13

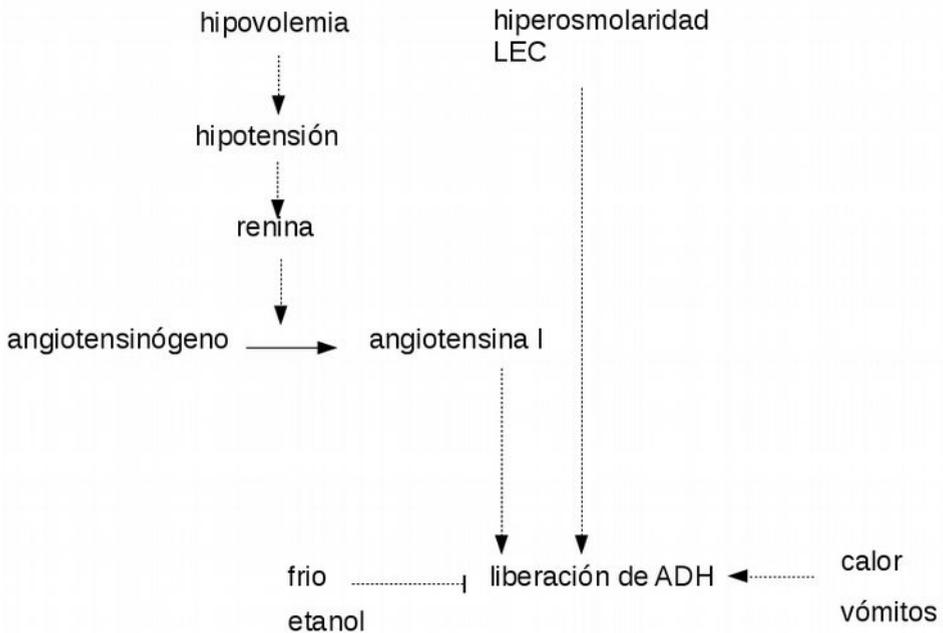


Figura 2.13. Mecanismos de estimulación e inhibición de la liberación de ADH.

Existe un grupo de sustancias con acción farmacológica sobre los mecanismos involucrados en la liberación y acción de ADH.

1- La niravolina, estimula los receptores opioides kappa que inhiben la secreción de ADH. Contrariamente, los receptor opioides mu estimulan la secreción de ADH, por lo que los antagonistas de estos receptores tendrán efecto diurético por inhibir la producción de ADH.

2- La demeclociclina disminuye los niveles de AMPc renal, necesarios para la acción de ADH a nivel renal.

3- El mozovaptán inhibe los receptores de ADH.

Estas drogas pueden ser utilizadas para disminuir la acción de ADH, disminuyendo la reabsorción de agua y favoreciendo la pérdida de agua en el tratamiento de situaciones en las que deba eliminarse el edema. Estas sustancias que inhiben los efectos de ADH se conocen como acuaréticos. Pueden ser utilizadas en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de ADH, que cursa con aumento de la producción de ADH.

El déficit de ADH produce la diabetes insípida neurohipofisaria caracterizado por poliuria y polidipsia.

2.3.2. Oxitocina

La oxitocina tiene efectos sobre el útero y la glándula mamaria. Es un nonapéptido de la siguiente secuencia *cis-tir-ile-gln-asn-cis-pro-leu-gli*. Actúa en las células blanco a través de receptores asociados a proteínas Gq y FLC.

Regulación de la secreción y efectos

Las secreción de OXT es estimulada por la succión del pezón y la distensión vaginal. Su efecto es la contracción de la musculatura lisa uterina y de las células mioepiteliales de la glándula mamaria, Figura 2.14.

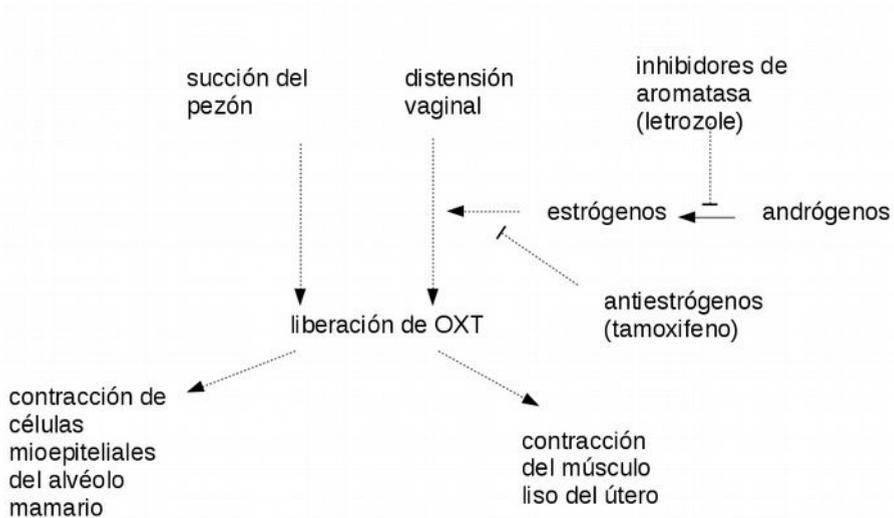


Figura 2.14: Estimulación e inhibición de la secreción de oxitocina.

2.4. Hormonas de la adenohipófisis

La hipófisis es una glándula endócrina que está compuesta por tres partes:

- 1- Lóbulo anterior o adenohipófisis.
- 2- Lóbulo intermedio o pars intermedia.
- 3- Lóbulo posterior o neurohipófisis.

La adenohipófisis está compuesta por un conjunto de células epiteliales de cinco tipos:



- 1- Somatotropas que secretan hormona de crecimiento.
- 2- Mamotropas o lactotropas que secretan prolactina.
- 3- Corticotropas cuya secreción contiene corticotropina o ACTH.
- 4- Gonadotropas que producen gonadotropinas entre las que se hallan las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH)
- 5- Tirotropas que secretan hormona estimulante de tiroides, tirotropina o TSH.

Las hormonas mencionadas tienen dos mecanismos básicos de acción, que se muestran en la Figura 2.15. A la izquierda, el mecanismo de ACTH, TSH, LH y FSH. Las mencionadas hormonas se liberan por la acción de hormonas liberadoras hipotalámicas (RH) que estimula en la hipófisis la producción hormonal. Las hormonas hipofisarias actúan sobre otra glándula (corteza suprarrenal, tiroides y gónadas) estimulando la producción de otra hormona que actuará sobre células blanco produciendo cambios fenotípicos que afectarán el valor de una variable de control.

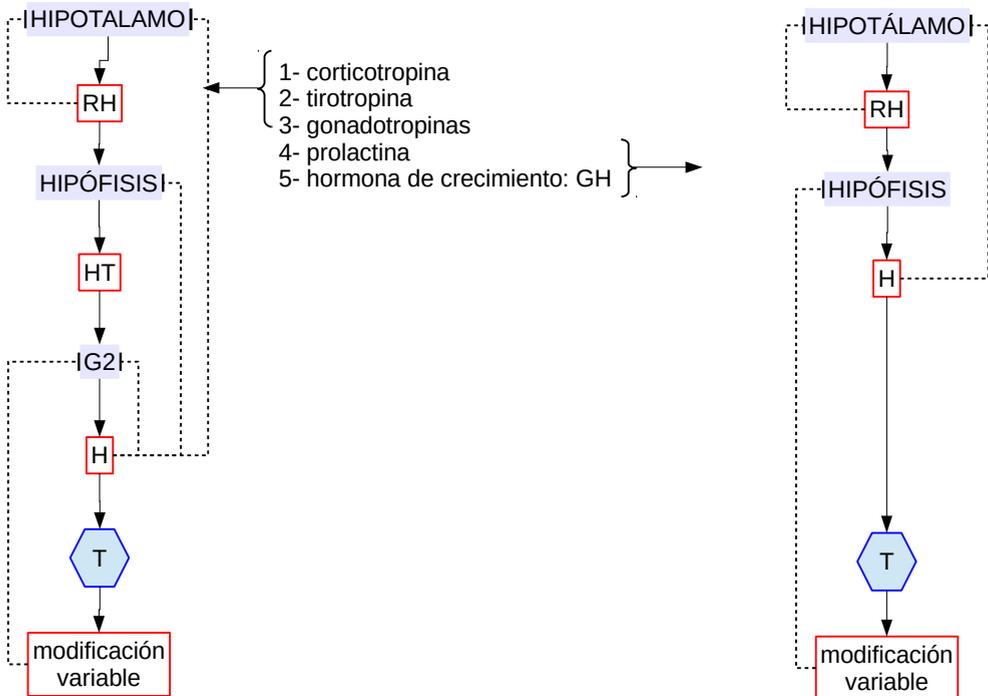


Figura 2.15. Mecanismos básicos de control y efecto de las hormonas de la adenohipófisis.

El segundo mecanismo, a la derecha, corresponde a las hormonas GH y prolactina, las cuales se liberan o inhiben por factores liberadores o inhibidores hipotalámicos. Las mencionadas hormonas actúan sobre células blanco produciendo cambios que

modificarán una variable de control

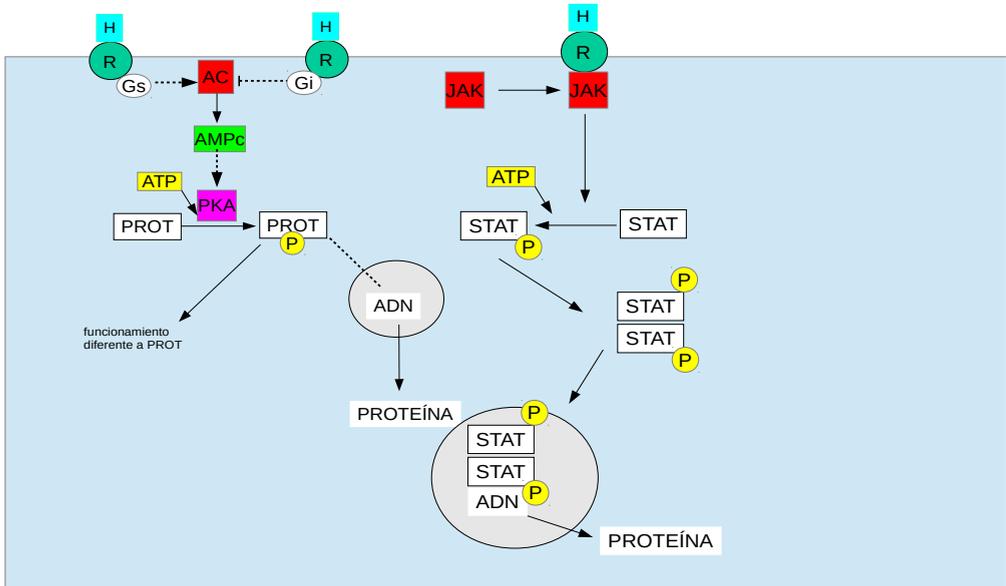


Figura 2.16. A la izquierda, el mecanismo general de acción a nivel celular de LH, FSH, TSH y ACTH. Al la derecha, el sistema de receptores de tirosín quinasa extrínseco, utilizado por prolactina y GH.

Las hormonas ACTH, TSH, LH y FSH que comparten el mecanismo de acción descrito también comparten el tipo de receptor de membrana, que es un receptor de 7 dominios transmembrana, asociado a Gs y adenilato ciclasa, con AMPc como segundo mensajero, Figura 2.16 . Por otra parte las hormonas GH y prolactina que comparten el otro mecanismo de acción, sin glándula intermedia entre hipófisis y tejido blanco, actúan a través de receptores de tirosin quinasa extrínseco con el sistema JAK/STAT

2.4.1. Corticotropina o ACTH

La ACTH es un polipéptido de 39 aminoácidos producidos por la acción de endopeptidasas a partir de un precursor de mayor peso molecular, la proopiomelanocortina (POMC), Figura 2.17.

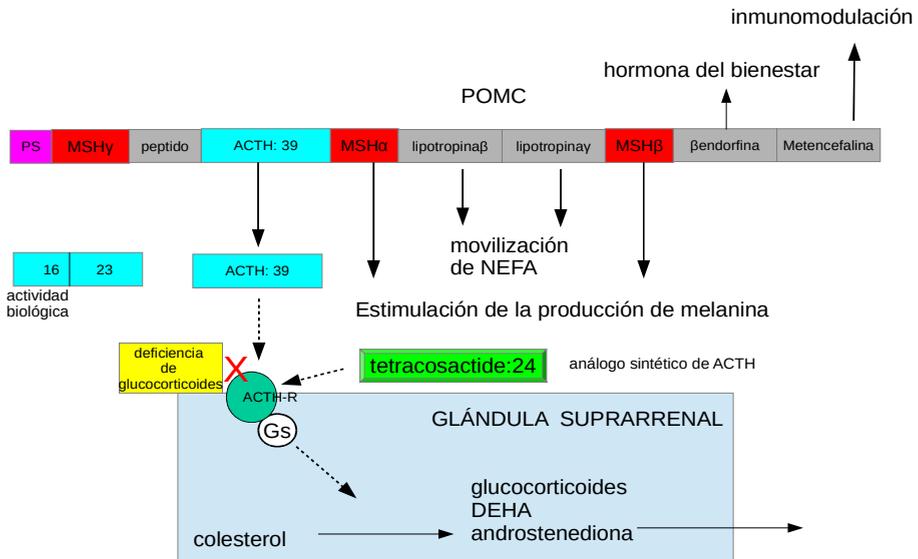


Figura 2.17. Síntesis y acción de la corticotropina (ACTH) a partir de la proopiomelanocortina (POMC). Se muestran los números de aminoácidos de algunos péptidos y el mecanismo de acción sobre el receptor de ACTH (ACTH-R) en la corteza suprarrenal.

La ACTH es una hormona polipeptídica cuya función radica en los 16 aminoácidos del extremo N terminal y que actúa a través de receptores asociados a proteínas Gs. Cuando ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal, estimula la síntesis de esteroides de la familia de los glucocorticoides como el cortisol y hormonas sexuales como la dehidroepiandrosterona (DEHA) y androstenediona. El tetracosactide, un polipéptido sintético de 24 aminoácidos es un agonista del mismo receptor que ACTH. La deficiencia del gen que codifica al ACTH-R produce una patología conocida como deficiencia de glucocorticoides que será intratable con la administración de ACTH o tetracosactide.

La POMC además de ACTH produce otros polipéptidos con alta actividad biológica:

- 1- Las hormonas melanocito estimulantes MSH α MSH β y MSH γ , que estimulan la producción de melanina. A MSH α se le atribuye también función anorexigénica.
- 2- La lipotropina β y la lipotropina γ estimulan el incremento de los ácidos grasos libres (NEFA).
- 3- La metencefalina es un inmunomodulador.
- 4- Las β endorfina son consideradas hormonas del bienestar y se reporta función orexigénica.

2.4.2. Tirotropina o TSH

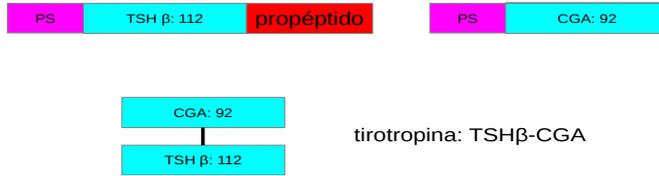


Figura 2.18. Precursores de la TSH. CGA es conocida también como subunidad alfa.

La TSH es una hormona formada por dos cadenas conocidas como cadena TSHβ de 112 aminoácidos y cadena α de 92 aminoácidos, que es común a otras hormonas de la hipófisis como la LH y la FSH y a la hormona producida por la placenta, la gonadotropina coriónica humana (HCG).

La TSH es producida por la hipófisis ante el estímulo de la hormona liberadora de tirotropina (TRH). La TSH actúa sobre las células blanco en la glándula tiroides a través de un receptor de TSH (TSH-R) que ejerce su acción estimulando la producción de hormonas tiroideas: T3 y T4 a partir de un precursor, la tiroglobulina.

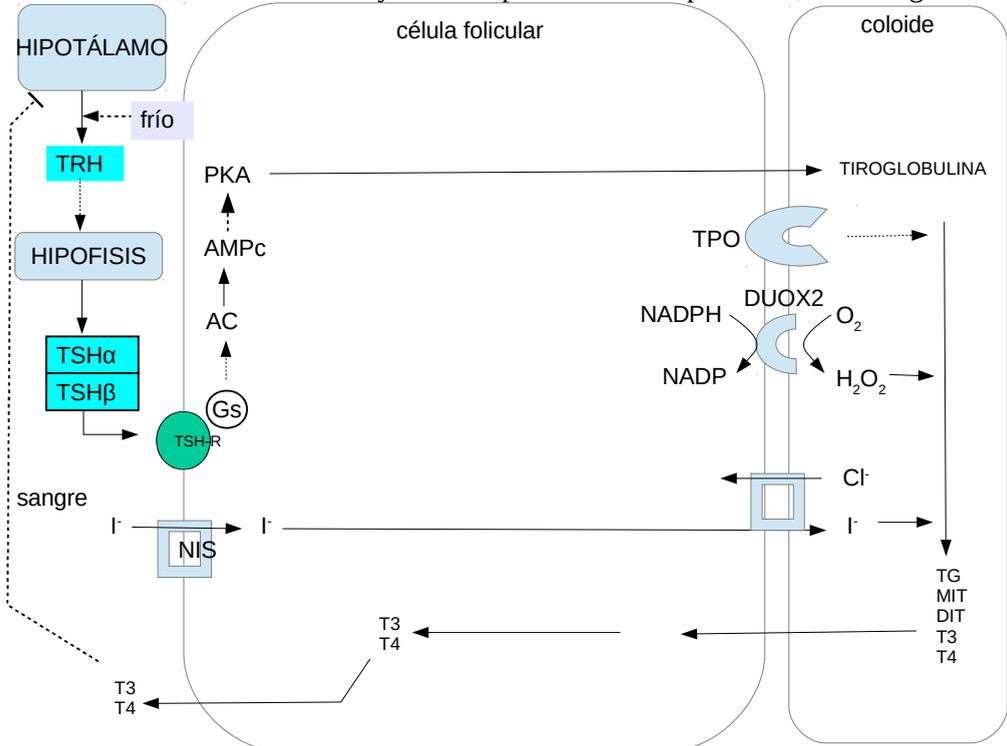


Figura 2.19. Secreción de TSH por hipófisis y su acción sobre el receptor de TSH (TSH-R).

La TSH ejerce su efecto sobre el receptor que utilizan AMPc como segundo mensajero, favoreciendo la producción de tiroglobulina y de hormonas tiroideas.

Existen deficiencias genéticas del sistema. El Hipotiroidismo Central es una patología asociada al déficit de TRH, que al no actuar sobre hipófisis determina disminución de TSH y por ende de T3 y T4. El TSH-R es blanco de varias patologías. La enfermedad de Graves se caracteriza por anticuerpos anti TSH-R que estimulan la glándula tiroidea. El hipotiroidismo congénito sin bocio es una patología con hipofunción de TSHR mientras que el hipertiroidismo gestacional familiar es una mutación activante del receptor que determina su acción aun en ausencia de TSH. Otras patologías de las glándulas tiroideas se verán al estudiar específicamente dichas hormonas.

2.4.3. Gonadotropinas

La hormona luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH) son dímeros que tienen en común la cadena alfa, la cual es común también a TSH y HCG. La cadena beta es diferente en cada proteína, Figura 2.20.

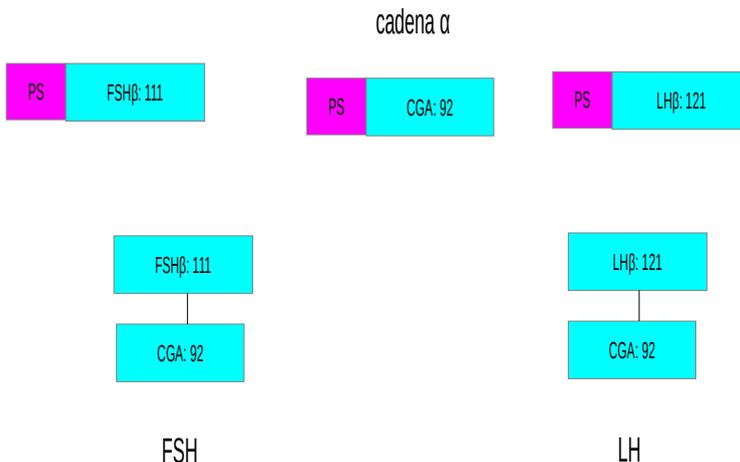


Figura 2.20. Estructura de la hormona folículo estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH). La cadena alfa (CGA) es común a ambas. Todos los precursores tiene un péptido señal (PS). El número que acompaña cada nombre es la cantidad de aminoácidos constituyentes.

La liberación de gonadotropinas por las células gonadotropas de la adenohipófisis es estimulada por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), Figura 2.21.

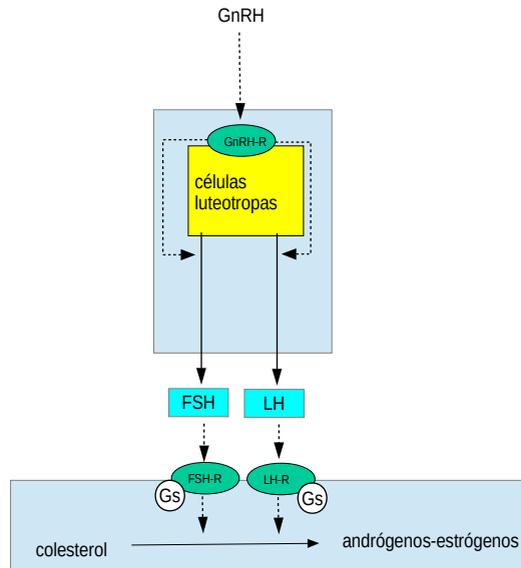


Figura 2.21. Liberación de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) por la acción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) sobre el receptor de GnRH (GnRH-R). LH y FSH hacen su efecto en células blanco por sendos receptores dependientes de proteínas G triméricas estimuladoras de adenilato ciclasa (Gs).

La acción de LH y FSH sobre las células blanco en ovario y testículo se hace a través de receptores asociados a proteínas G triméricas de la familia Gs. El resultado de la estimulación es el aumento de la síntesis de andrógenos y estrógenos a partir de colesterol, tema que veremos en detalle al estudiar las hormonas esteroideas.

2.4.4. Prolactina

La prolactina (PRL) u hormona lactogénica o lactotrópica es producida por las células lactotropas de la adenohipófisis a partir de un precursor y su forma activa tiene 191 aminoácidos, aunque existen otras formas circulantes de la hormona. Su secreción es estimulada por la hormona hipotalámica liberadora de prolactina (PrRH) a través de receptores asociados a Gs y adenilato ciclasa. Por otra parte la dopamina o factor inhibidor de prolactina (FIP) inhibe la secreción de PrL por las células lactotropas actuando por receptores de dopamina asociados a proteínas Gi. La cabergolina y la bromocriptina son dos agonistas del receptor de dopamina que tienen efecto inhibitorio sobre la secreción de PrL y son utilizados en casos de hiperprolactinemia, Figura 2.22.

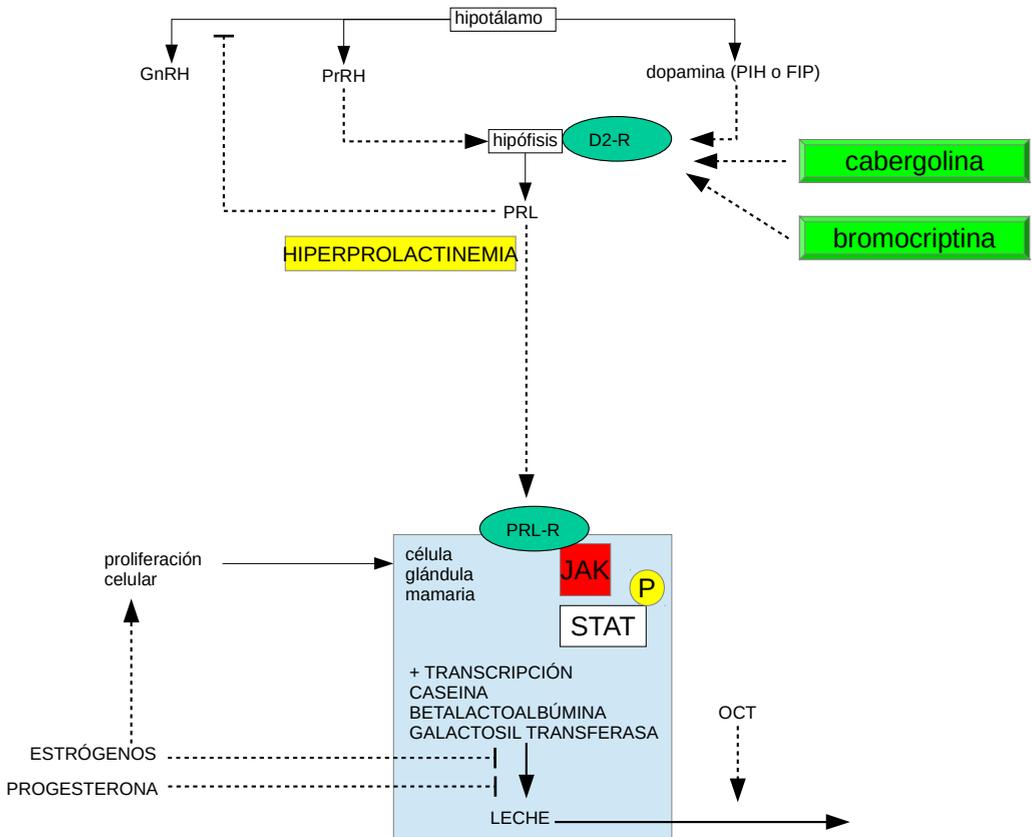


Figura 2.22. Secreción de prolactina (PRL) por la hipófisis estimulada por la hormona liberadora de prolactina (PrRH) e inhibida por la dopamina o prolactin inhibitory hormone (PIH). Se muestra el efecto inhibitorio de PRL sobre la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y el efecto estimulador de prolactina sobre la glándula mamaria a través de su receptor (PRL-R).

La PRL actúa sobre las células de la glándula mamaria a través de receptores de tirosin quinasa extrínseco asociados a JAK/STAT que aumentan la síntesis de proteínas de la leche como la caseína, la betalactoalbúmina y la galactosil transferasa, esta última encargada de la síntesis de lactosa. Los estrógenos si bien aumentan la proliferación de las células de la glándula mamaria, tienen efecto inhibitorio en la producción de leche. Por otra parte la oxitocina, estimula la eyección de leche estimulando la contracción de las células mioepiteliales del alvéolo mamario.

2.4.5. Hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento, somatotropina o GH es producida por las células somatotropas de la adenohipófisis bajo el estímulo de la hormona liberadora de GH (GHRH) e inhibida por la somatostatina (SST), las que actúan sobre receptores de adenilato ciclasa ligadas a Gs y Gi, respectivamente, Figura 2.23. Sobre los tejidos blanco "blandos", aumenta la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis y la entrada de glucosa a la célula, con una clara acción hiperglucemiante, de allí que la hiperglucemia frene su secreción a través de la SST. También aumenta la síntesis de ARN y proteínas. La secreción de GH es estimulada por el ayuno. En esta circunstancia, GH aumenta la velocidad de la lipólisis, produciendo energía a partir de los lípidos de reserva.

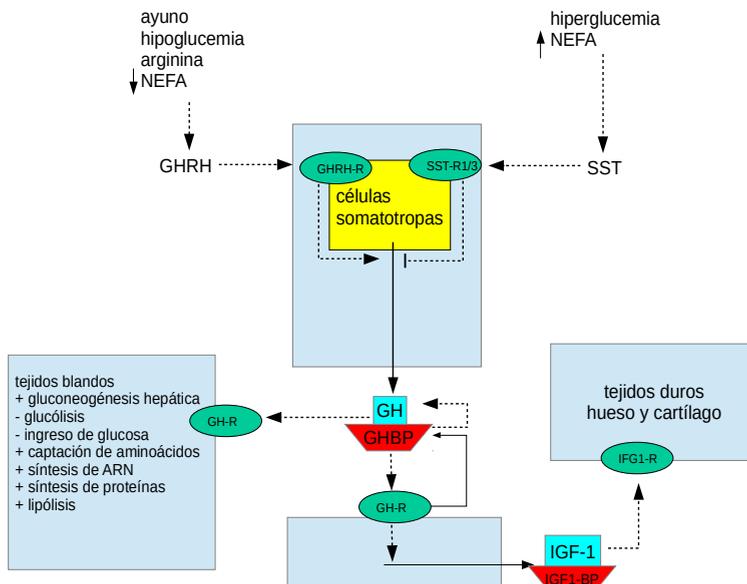


Figura 2.23. Liberación de hormona de crecimiento (GH) estimulada por la hormona liberadora de GH (GHRH) e inhibida por la somatostatina (SST). GH en sangre se liga a la proteína ligadora de GH (GHBP) y actúa en tejidos blancos a través de receptores de GH (GH-R). GH estimula la liberación de factor insulinosimil-1 (IGF-1) que se liga a proteínas transportadoras de IGF-1 (IGF1-BP).

La GH liberada se une en sangre a la proteína transportadora de GH (GHBP) que resulta ser el dominio extracelular del receptor de GH, cuya liberación se realiza por una proteasa conocida como ADAMS7. La proteína GHBP aumenta la acción de GH, por lo que cerrando un lazo de retroalimentación negativa, cuando GH se une al receptor inhibe a ADAMS7. Por otra parte y con el mismo fin, la unión de GH al

receptor activa el sistema JAK/STAT y activa la ubiquitinación del receptor conduciéndolo a su degradación por proteosomas. Existe un receptor GHR2 que es inactivo ante la acción de GH. Los mecanismos de acción mediados por STAT involucran en general efectos genómicos, Figura 2.24.

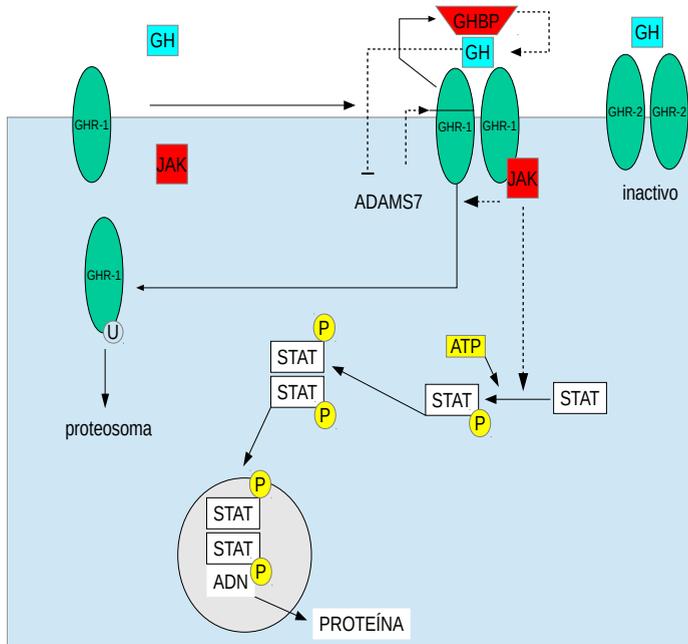


Figura 2.24. Efecto de GH sobre el receptor (GH-R1) y la formación de la proteína ligadora de GH (GHBP) a partir del dominio extracelular del receptor. El GH-R1 se degrada por agregado de ubiquitina (U) y por la acción del proteosoma.

En algunos tejidos, la GH estimula la liberación de la somatomedina C o IGF-1 (insulin growth factor 1 o factor insulino simil 1), proteína con homología a la insulina que puede actuar tanto sobre sus propios receptores así como sobre receptores de insulina. El IFG-1 hace efecto indirecto de GH sobre tejidos duros como hueso y cartílago.

Numerosas patologías de origen genético afectan la acción de GH, Figura 2.25.

- 1- Deficiencia de GH 2 es una entidad autosómica dominante asociada al gen de GH.
- 2- Deficiencia de GH 1B está asociada a una disminución de la secreción de GH.
- 3- Deficiencias de GH 1A hay disminución de GH asociada a anticuerpos anti GH. El Síndrome de Kowarsky se caracteriza por una molécula de GH circulante inactiva y el

Síndrome de Laron así como la Insensibilidad Parcial a GH están asociadas a alteraciones en la molécula del receptor de GH

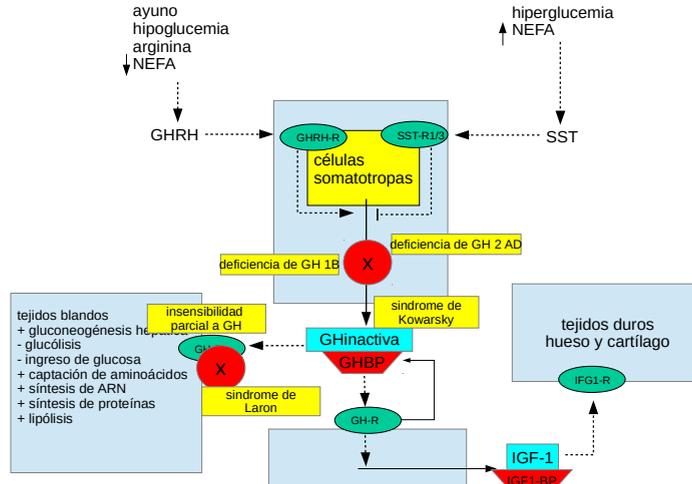


Figura 2.25. Detalle de las patologías cuyas características se discuten en el texto.

2.4.6. IGF-1

El factor insulinosímil -1 (IFG-1) o somatomedina C es una hormona producida bajo el estímulo de GH y que tiene efectos similares a la insulina, actuando sobre receptores de IGF-1 (IFG1-R) y de insulina (INS-R). IGF-1 es un péptido de 69 aminoácidos generado a partir de un precursor que incluye varias secuencias aminoácidas adicionales. Existen varias proteínas transportadoras (IFGBP1-6) que tienen efectos activadores e inhibidores de IGF-1. La unión como en el caso de todas las proteínas transportadoras aumenta el tiempo de vida media de la hormona.

La unión de IGF-1 a INS-R o IFG1-R tiene efecto estimulador del consumo de glucosa, la osificación y desarrollo muscular, con efecto negativo sobre la apoptosis. El receptor IFG1-R se expresa en cientos de estructuras del organismo con diferente grado de expresión. A nivel óseo se expresa en cartílago y en hueso trabecular.

Al unirse IFG1 al receptor se activan dos vías de señalización. Por un lado se activa la vía IRS/PI3K/PKB que activa la proteína mTOR y a su vez ésta activa la síntesis de proteínas por regular positivamente la transcripción y la síntesis de ribosomas. Por esta misma vía es antiapoptótica debido a que inhibe la proteína proapoptótica BAD.

Por otra parte puede activar la vía Ras/MAPK que aumenta la división celular. .

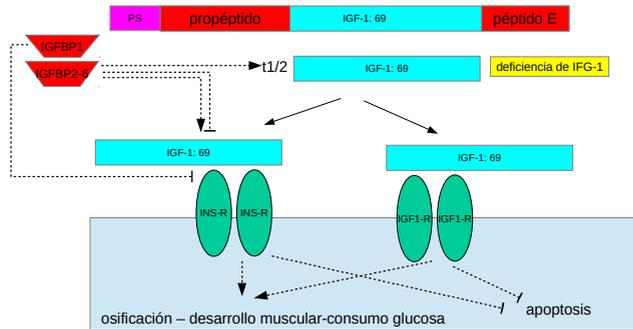


Figura 2.26. Efecto de IGF-1 sobre el receptor de insulina (INS-R) y sobre el receptor de IGF-1 (IGF1-R). IGF-1 tiene varias proteínas ligadoras en sangre (IGFBP1/6) que tienen efectos activadores e inhibidores de IGF-1.

2.4.7. IGF-2

El factor insulino similar 2 o somatomedina A es un péptido similar a IGF-1 pero su efecto es a nivel fetal. Alteraciones del gen dan el déficit de IGF-2 alterando el desarrollo fetal. Tal es el caso del Síndrome de Silver Russel y la restricción severa recesiva del crecimiento asociada al cromosoma X, Figura 2.27.



Figura 2.27. Precursor de IGF-2 y patologías asociadas a alteraciones del gen.

3. HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son un grupo de hormonas derivadas de aminoácidos producidas por la parte folicular de la glándula tiroides, y son conocidas normalmente como T4 y T3. La T4 se conoce también como tiroxina o tetrayodotironina y la T3 como triyodotironina.

Estas hormonas son producidas dentro del eje hipotálamo – hipofisario – tiroides, Figura 3.1.

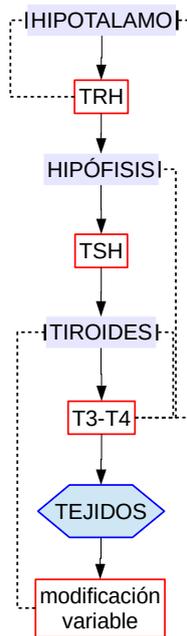


Figura 3.1. Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. El factor de liberación de tirotropina (TRH), la tirotropina (TSH) y las hormonas tiroideas (T3 y T4) se muestran en el esquema.

Ante estímulos como por ejemplo el frío, a partir de hipotálamo se produce la hormona o factor liberador de tirotropina (TRH) que actúa sobre las células tirotropas de la adenohipófisis estimulando la producción y liberación de tirotropina u hormona estimulante de tiroides (TSH) la que al actuar sobre los receptores de TSH (TSH-R) de la glándula tiroides, estimula la formación de las hormonas tiroideas, T3 y T4. Estas hormonas actúan luego sobre los tejidos blancos o sobre las glándulas productoras de las hormonas mencionadas produciendo retroalimentación negativa.

3.1. Uso del yoduro en la síntesis de hormonas tiroideas

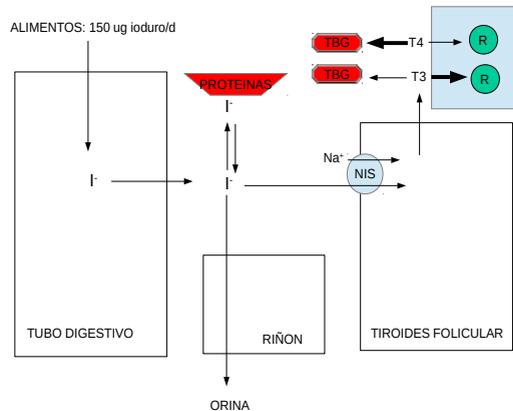


Figura 3.2. Absorción y distribución del yoduro en sintonía con la síntesis y efecto de T3 y T4. NIS: cotransportador sodio/ioduro, R: receptor de hormonas tiroideas, TBG globulina ligadora de tiroxina.

La síntesis de las hormonas tiroideas requiere del aporte de yoduro entre los micronutrientes de la dieta. El déficit de yoduro impedirá la síntesis de T3 y T4 con aumento de TSH y estímulo permanente de la glándula que conducirá a un aumento del tamaño de la glándula, situación conocida como bocio. Cuando este déficit es característico de alguna zona geográfica, por ejemplo porque las fuentes alimenticias tiene bajo contenido de yoduro, se conoce como bocio endémico. En algunas zonas como ocurre en Argentina, por ley se obliga a las empresas que comercializan sal de cocina (cloruro de sodio), el agregado de yoduro. En este caso se agrega 30 mg yoduro/Kg de sal. Esto determina que por cada gramo de sal consumido se incorporen 30 ug de yoduro. Las necesidades diarias de yoduro rondan los 100-150 ug/día, Figura 3.2. El yoduro se absorbe en intestino y se transporta en sangre unido a proteínas. La fracción libre puede excretarse por orina o bien incorporarse a la glándula tiroidea a través de un cotransportador sodio yoduro (NIS).

Las hormonas tiroideas ejercen su efecto a nivel de los tejidos blancos a través de receptores intracelulares que comparten propiedades básicas con receptores de otras hormonas de este tipo. El receptor que tiene un sitio de unión al ADN, se halla en general inactivo por unión a proteínas del shock térmico (Hsp), cuando la hormona se une al receptor se libera de Hsp y expone sitios de unión al ADN, se dimeriza con el receptor de retinoide tipo RXR o tipo RAR y se une a elementos de respuesta a las hormonas tiroideas (TRE) del ADN modificando la expresión de genes necesarios para llevar a cabo la función.

Existen dos tipos de receptores. Los de tipo alfa (TR-alfa) tienen alta expresión en los tejidos y median fundamentalmente la acción de T3 y T4. Por otra parte los de tipo beta, se hallan también expresados en los tejidos pero en menor proporción y se expresan más en cerebro, atribuyéndose a ellos la retroalimentación negativa inducida por las hormonas. Entre otras proteínas que interactúa el receptor se encuentran las proteínas NCOR (nuclear receptor corepresor), que se une a enzimas de la familia de las histonas deacetilasas: HDAC1, HDAC2 e HDAC3, produciendo condensación de cromatina. Por otra parte el receptor también puede interactuar con la proteína NCOA (nuclear receptor coactivador) que se une a proteínas de la familia de las histona acetil transferasa y produce descondensación de cromatina y estimula la expresión génica.

3.2. Estructura de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se sintetizan sobre una proteína conocida como tiroglobulina a partir de sus residuos de tirosina. En la Figura 3.3 se muestran estructuras básicas a partir de las cuales se derivan T3 y T4.

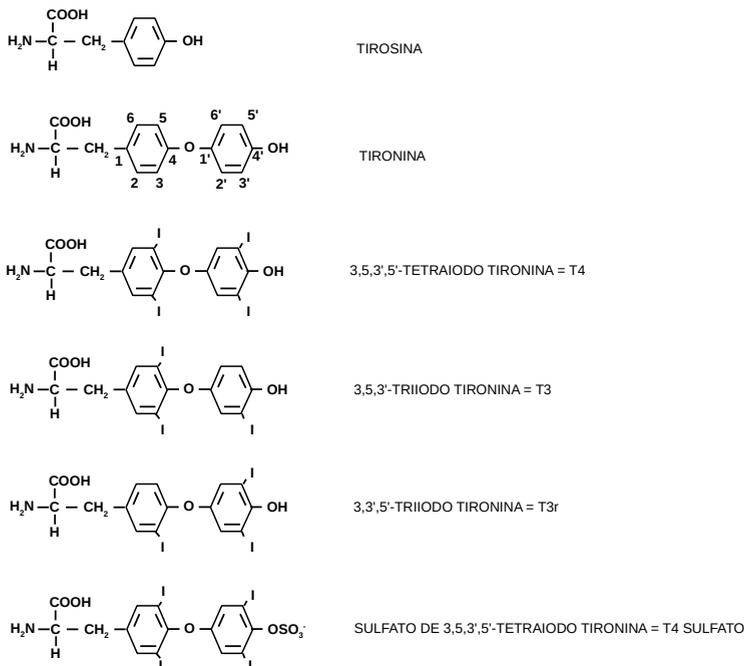


Figura 3.3. Estructuras básicas de las hormonas tiroideas. Se muestran precursores y derivados de excreción.

Las hormonas tiroideas se obtienen a partir de tirosina mientras ésta se halla en la

estructura primaria de la proteína tiroglobulina, fenómeno que ocurre en el coloide de la zona folicular de la glándula. La estructura básica de la hormona es la tironina, cuya estructura contiene dos anillos aromáticos, numerados sus carbonos del 1 al 6 o del 1' al 6' en el segundo anillo. La inclusión de iodo en las posición 3,5,3',5' da origen a la 3,5,3',5'-tetrayodotironina o T4, la presencia de iodo en las posición 3,5,3' da origen a la 3,5,3'-triyodotironina o T3. Si el iodo se encuentra en las posición 3,3',5', da origen a la 3,3',5'-triyodotironina o T3 reversa (T3r) un isómero de menor actividad. La actividad hormonal está ligada a la presencia de iodo en las posición 3 y 5 del primer anillo aromático.

Los productos de excreción en general tienen grupos hidrofílicos en el oxhidrilo del segundo anillo aromático, como por ejemplo el sulfato de T4, Figura 3.3.

La incorporación de iodo a las tirosinas se lleva a cabo por la acción de dos enzimas conocidas como tiroperoxidasa o peroxidasa tiroidea (TPO) y por la dual oxigenasa (DUOX) que aporta peróxido de hidrógeno. En primer lugar se agrega uno o dos ioduros en posición 3 y 5 de los residuos de tirosina formando un residuo monoyodotirosil (MIT) o diyodotirosil (DIT), dependiendo que sean agregados uno o dos átomos de iodo. Luego se condensan dos DIT formando una T4 o un DIT y un MIT formando T3, que quedan incluidas en la molécula de tiroglobulina hasta su utilización.

3.3. Síntesis de T3 y T4

Como mencionamos un aumento de TRH, estimulará la secreción de TSH por hipófisis la que actúa sobre receptores de TSH (TSH-R) en tiroides. Estos receptores de siete dominios transmembrana y asociados a proteínas Gs aumentan los niveles de AMPc y estimulan una serie de proteínas que aumentan la expresión del monómero de tiroglobulina (TG) la que será secretada al coloide, Figura 3.4.

El estímulo de TSH además estimula la captación de ioduro a través del cotransportador sodio/ioduro (NIS) que aprovecha el gradiente del sodio creado por la Na-K-ATPasa. El ioduro del citoplasma de la célula folicular es llevado al coloide por un contratransportador ioduro-cloruro y es incorporado para formar MIT, DIT, T3 y T4 en la tiroglobulina por acción de la enzima tiroperoxidasa (TPO) con el aporte de peróxido de hidrógeno generado por la enzima dual oxigenasa (DUOX2) que utiliza oxígeno y NADPH en su función.

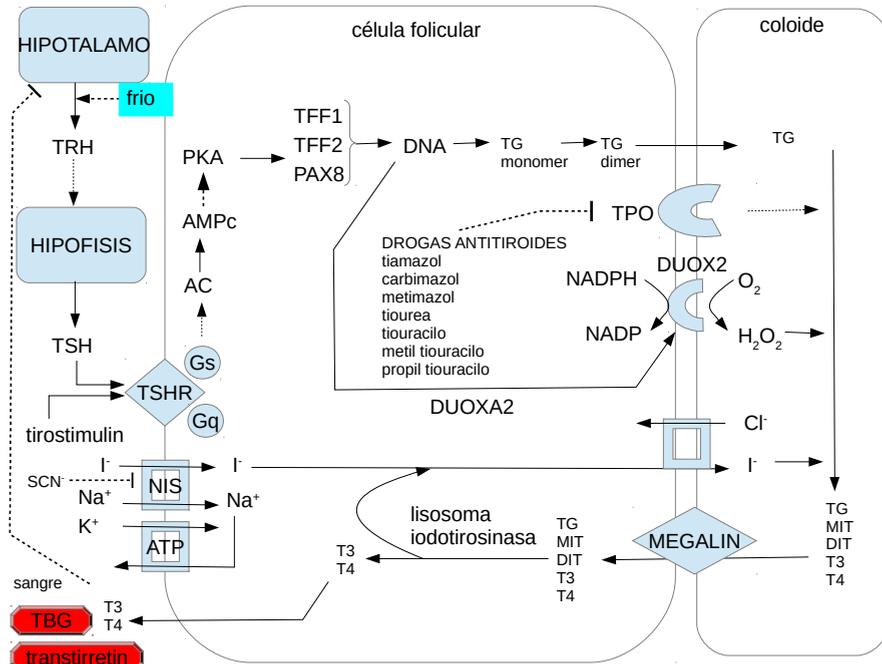


Figura 3.4. Síntesis y secreción de T3 y T4. Referencias y explicaciones en el texto.

Ante el estímulo de TSH además se estimula la captación de TG y su digestión en lisosomas por enzimas que liberan DIT, MIT, T3 y T4. MIT y DIT son desyodadas por iodo-tirosina desiodinasa siendo el yodo reutilizado, mientras que T3 y T4 son secretadas a sangre donde son transportadas por proteínas como la globulina ligadora de tiroxina (TBG) y la transtiretina. T4 tiene más afinidad por las proteínas transportadoras, quedando menos hormona libre y por ende tendrá menos actividad. Contrariamente, T3 tiene menos afinidad por las proteínas transportadoras y es una forma hormonal más activa. T4 es también transformada a T3 en tejidos blancos por la acción de la enzima iodo-tirosina-5'-desyodasa o bien puede ser transformada en T3r por la acción de la iodo-tirosina-5'-desyodasa.

Las drogas antitiroideas pueden inhibir la acción de la TPO disminuyendo la formación de T3 y T4.

Las patologías asociadas a déficit en los genes que originan las proteínas involucradas en síntesis, secreción y efectos de T3 son numerosas y se resaltan en la Figura 3.5 .

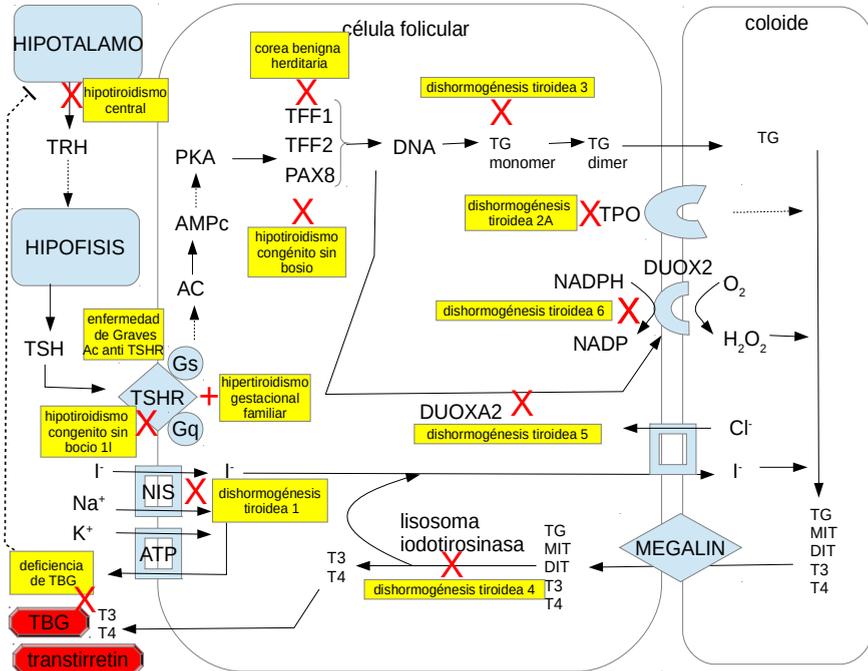


Figura 3.5. En recuadros se indican las patologías asociadas a proteínas de síntesis y secreción de T3 y T4.

El déficit de TRH produce el hipotiroidismo central. La falta de acción de TSH-R por déficit en el gen que lo codifica, se expresa como Hipotiroidismo Congénito Sin Bocio Tipo 1 y cursa con déficit tiroideo. La presencia de anticuerpos anti TSH-R determina la presencia de la Enfermedad de Graves que se caracteriza por representar un gran porcentaje de casos de hipertiroidismo. El hipertiroidismo familiar es un conjunto de enfermedades raras caracterizadas por una mutación activante del receptor. El Hipertiroidismo Gestacional Familiar es una patología en que TSH-R tiene acción constitutiva llevando a hiperfunción de la glándula, y se caracteriza por sensibilidad del receptor a la gonadotropina coriónica humana. Esta reacción se debe a que la GCH, tiene la misma cadena alfa que la TSH. Varias patologías conocidas como dishormogénesis tiroideas cursan con hipotiroidismo y se hallan asociadas a déficit de varias proteínas entre ellas la TG, TPO, DUOX2, NIS y la iodotirosinasa. La deficiencia de TBG también producirá hipotiroidismo por déficit en su transporte que podría ser compensado con aumento y acción de la transtiretina.

3.4. Activación, catabolismo y excreción de hormonas tiroideas

T4 puede activarse a T3 a través de la enzima 5'-desyodasa, también conocida como iodotironina desiodinasa, de la cual hay dos isoformas 1 y 2. Pero también puede transformarse en T3r, su forma menos activa, por acción de la enzima 5-deyodasa, Figura 3.6.

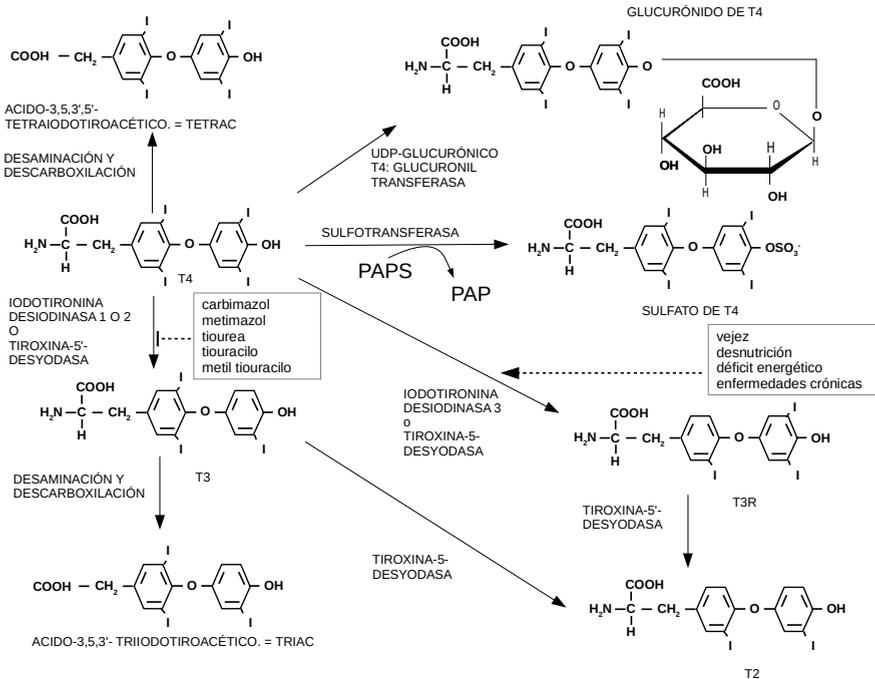


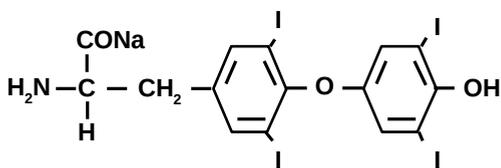
Figura 3.6. Activación de T4 y catabolismo de las hormonas tiroideas.

La acción de enzimas que producen la desaminación y descarboxilación de T4 y T3 forman respectivamente el ácido-3,5,3',5'-tetrayodotiroacético (TETRAC) y el ácido-3,5,3'-triiodotiroacético (TRIAC), sin actividad. También puede formarse T2 a partir de T3 por la acción de la enzima iodotironina-5-desyodasa o a partir de T3r por la acción de la enzima iodotironina-5'-desyodasa. Por otra parte T3 y T4 pueden sulfatarse por acción de una enzima sulfotransferasa que utilizando el dador de sulfato fosfoadenosilfosfosulfato (PAPS) genera T3 o T4 sulfato, de mayor solubilidad que puede excretarse por orina. La acción de la enzima glucurónil transferasa puede agregar ácido glucurónico a partir del UDPglucurónico formando el glucurónido de T3 o T4 de mayor solubilidad en agua y excreción urinaria. Las drogas antitiroideas mencionadas como inhibidoras de la enzima tiroperoxidasa también tienen acción a nivel tisular inhibiendo la acción del enzima iodotironina-5'-desyodasa que transforma

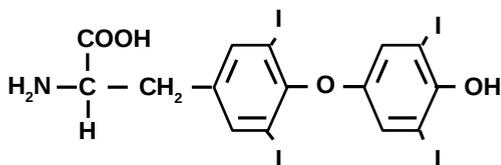
T4 en T3.

3.5. Efecto de las hormonas tiroideas

Dentro de los efectos fisiológicos de T3 y T4 tenemos: estimulación de la síntesis proteica, de las bombas de transporte, el transporte de glucosa, consumo de glucosa, lípidos y aminoácidos. Como consecuencia aumenta el consumo de oxígeno y el metabolismo basal. La hipofunción de las hormonas tiroideas conduce a descenso de la síntesis proteica y como consecuencia retardo de crecimiento y también se observa disminución del metabolismo basal y el consumo de oxígeno. La hipofunción si se acompaña de integridad de los receptores de las hormonas y sus estructuras corriente abajo se trata con la administración oral de levotiroxina, un isómero de la dextrotiroxina o T4 con vida media más larga. En la Figura 3.7 se muestra la estructura y nombre sistemático de ambas estructuras. Ambas estructuras tienen afinidad por el receptor de hormonas tiroideas.



(2S)-2-amino-3-[4-(4-hidroxi-3,5-diiodofenoxi)-3,5-diiodofenil]propanoato de sodio



ácido (2R)-2-amino-3-[4-(4-hidroxi-3,5-diiodofenoxi)-3,5-diiodofenil] propanoico

Figura 3.7. Estructura de la levotiroxina (arriba) y T4 o dextrotiroxina (abajo). La diferencia en el nombre se debe al cambio en la isomería óptica del carbono 2.

La hiperfunción de las hormonas tiroideas puede ser tratado con drogas antitiroideas que actúan inhibiendo la tiroperoxidasa a nivel de la tiroides disminuyendo la producción y secreción hormonal. Estas sustancias también actúan inhibiendo la enzima iodotironina-5'-desyodasa que transforma a T4 en su derivado más activo la T3. Estas drogas presentan en su estructura tiourea y son derivadas de ésta y del tiamazol y tiouracilo. Cuentan entre ellas el metimazol, carbimazol, metil tiouracilo y propiltiouracilo, Figura 3.8.

HORMONAS TIROIDEAS

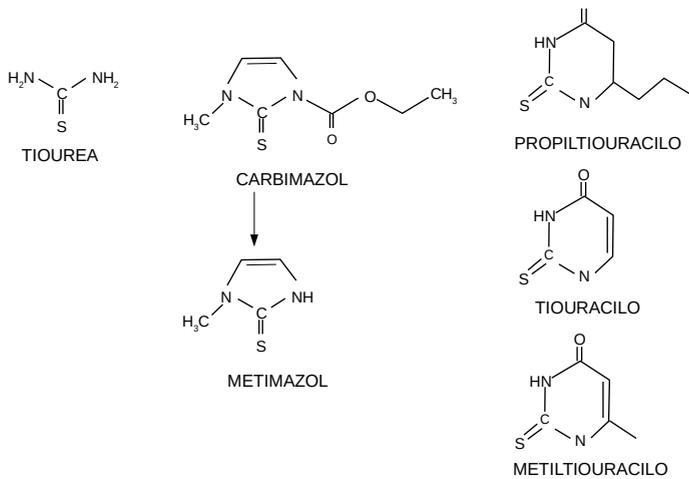


Figura 3.8. Estructuras químicas de las drogas antitiroideas.

Otra forma de tratamiento de la hiperfunción de la glándula tiroides o en casos de cáncer de tiroides es la administración de yoduro radiactivo. En este caso se utiliza el ^{131}I , es decir un isótopo del yodo con masa 131. Este isótopo es inestable y sufre desintegración nuclear emitiendo radiación predominantemente de tipo gamma de energías entre 200 y 600 KeV. Como el yodo es captado selectivamente por la glándula tiroides esto producirá una irradiación de las células de manera directa por su incorporación. Si la dosis es adecuada esto puede producir la destrucción de células de la glándula. El isótopo mencionado del yodo tiene una vida media de aproximadamente 8 días, por lo que la persona que recibió este tratamiento deberá mantenerse con cierto grado de aislamiento del resto de las personas por aproximadamente 60 días hasta que toda la radiación desaparezca.

La captación de yoduro radiactivo por tiroides es un mecanismo de diagnóstico el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. El análisis en conjunto de este dato con las concentraciones de TSH y TRH, mostrarán en gran parte el origen del problema. Por ejemplo: un caso de hipotiroidismo con bajos niveles plasmáticos de T3 y T4, acompañados de baja captación de yoduro, con niveles elevados de TSH y TRH, está indicando que podría existir un déficit de la funcionalidad del receptor. Contrariamente, una alta captación de yodo con elevados niveles de T3 y T4, acompañados de altos niveles de TRH y TSH estarían indicando un déficit a nivel de la retroalimentación, posiblemente por déficit de los receptores de hormonas tiroideas de tipo beta.

4. CATECOLAMINAS

Las catecolaminas constituyen un conjunto de moléculas que pertenecen al grupo de los neurotransmisores adrenérgicos, cuya principal característica química es que contienen en su estructura un anillo aromático con dos oxhidrilos conocido como catecol, Figura 4.1. Además de la mencionada estructura, las catecolaminas también contienen un grupo amina. Dentro de las catecolaminas tenemos a: dopamina, noradrenalina y adrenalina. La dopamina y la noradrenalina tienen función principal como neurotransmisores actuando fundamentalmente en el espacio sináptico, mientras que la adrenalina es producida por la médula suprarrenal y tiene efecto hormonal.

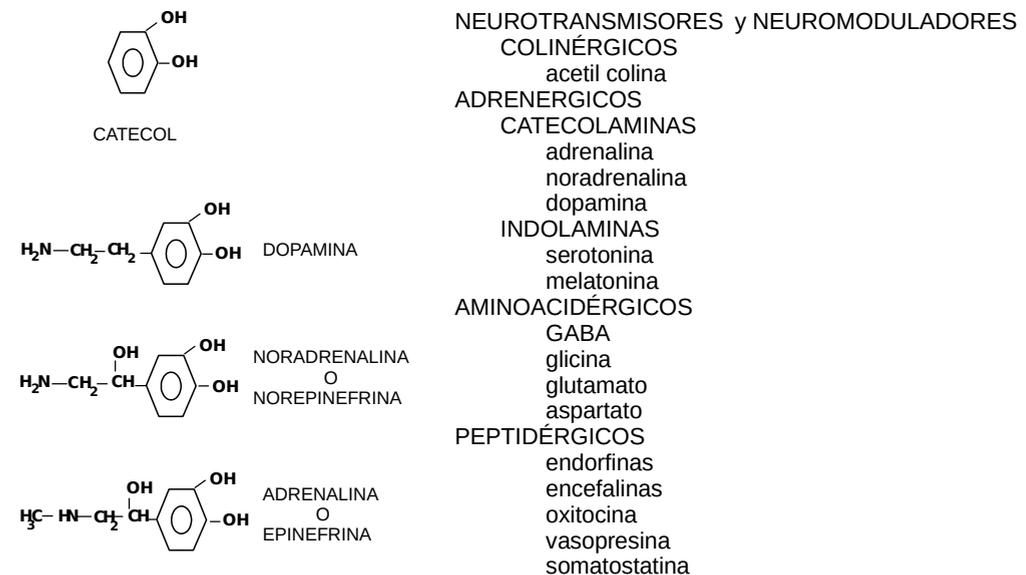


Figura 4.1. Clasificación de los neurotransmisores y neuromoduladores y estructura de las catecolaminas.

4.1. Liberación y efectos de la adrenalina

La adrenalina ejerce su acción a nivel de los tejidos blanco a través de receptores de membrana dada su alta solubilidad en agua. La concentración sanguínea es

aproximadamente un millón de veces menor que su solubilidad en agua, por lo cual se halla completamente disuelta en ella.

Los receptores son proteínas con siete dominios transmembrana asociados a proteínas G triméricas de las familias Gs, Gi y Gq, Figura 4.2. Cuando la adrenalina actúa por Gs o Gi modificará la concentración de AMPc y la actividad de PKA, aunque veremos que también puede modificar los niveles de calcio. Cuando lo hace a través de receptores asociados a Gq, modifica los niveles de calcio y la actividad de PKC.

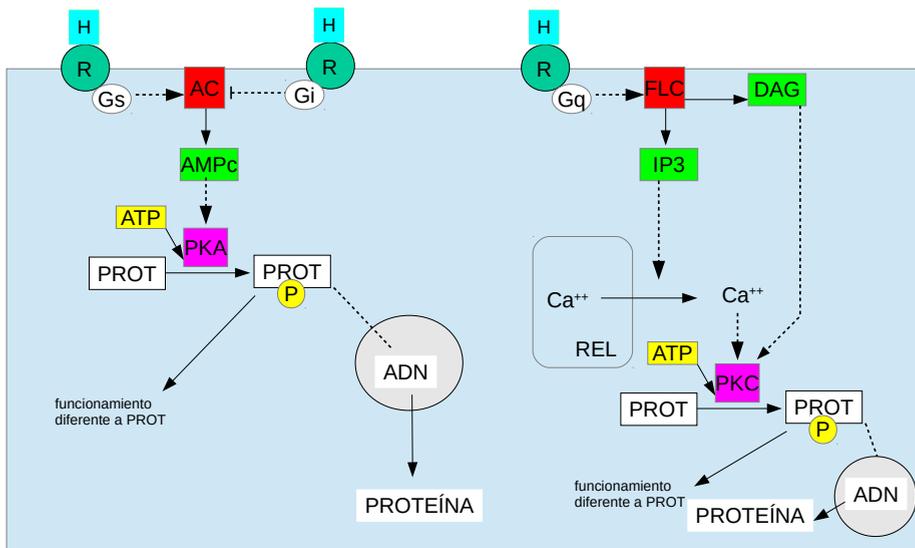


Figura 4.2. Descripción general de los mecanismos corriente abajo de los receptores asociados a adenilato ciclasa (AC) y fosfolipasa C (FLC) utilizados por adrenalina en su acción a nivel de los tejidos blancos.

La adrenalina se libera ante situaciones en que el organismo requiere huir o luchar. Entre los principales efectos contamos: hipoglucemia, ayuno, hipotermia, hipoxia, miedo, traumatismo, dolor y el ejercicio intenso. Figura 4.3.

La adrenalina una vez liberada tiene un sistema de múltiples receptores que le permiten tener efectos diferentes según la célula blanco. Los receptores los podemos clasificar en primer lugar en receptores de tipo beta (ADRB) o alfa (ADRA). En cuanto a los primeros, existen tres tipos descriptos: ADRb1, ADRb2 y ADRb3. Por otra parte los receptores alfa tienen dos isoformas: ADRA1 y ADRA2. Los ADRb1 se hallan mayormente en el músculo estriado cardíaco y tienen efecto sobre el sistema cardiovascular aumentando la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. Los receptores ADRb2 se hallan en el músculo estriado esquelético activando básicamente la glucogenólisis, indispensable para la producción de energía durante el ejercicio

intenso. También se hallan estos receptores en el tejido adiposo y activan la lipólisis produciendo liberación de ácidos grasos no esterificados (NEFA) a la sangre proporcionando combustible a los tejidos para oxidación por vía aeróbica, preferentemente al músculo esquelético y cardíaco. Los receptores ADRb3 se hallan en el adipocito y están relacionados a un desacople de la cadena respiratoria de la fosforilación oxidativa y por ende provee energía en forma de calor y aumenta la temperatura corporal. A través de los receptores ADRa1 asociados a fosfolipasa C, la adrenalina estimula en el hepatocito la glucogenólisis y de esta manera provee glucosa a la sangre en respuesta a los estímulos de secreción de la hormona, como la hipoglucemia. Los receptores de tipo ADRa2 actúan por Gi y están relacionados a efectos como el aumento de la sudoración, la dilatación de las pupilas, la inhibición de la secreción de insulina y la relajación muscular.

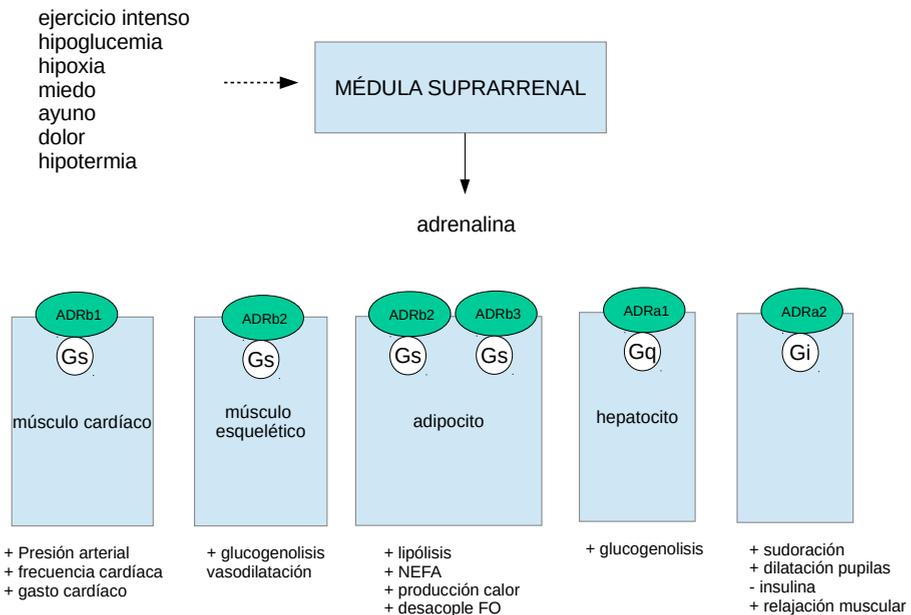


Figura 4.3. Estímulos de la liberación de adrenalina y ubicación de los receptores con sus principales efectos.

Algunas drogas como la xilazina utilizada en investigación con animales con fines sedantes y miorelajantes, son agonistas del receptor ADRa2 y por ello la administración de este tipo de drogas además de favorecer la miorelajación, también presenta efecto hipoglucemiante.

4.1.1. Receptores de catecolaminas

Receptor beta 1: como se describió anteriormente, este receptor actúa principalmente en el músculo estriado cardíaco. La activación de PKA por la interacción de la adrenalina con el receptor produce la salida de calcio del retículo endoplasmático, el que activa la contracción muscular, Figura 4.4.

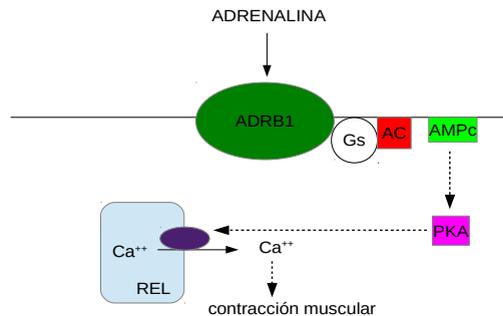


Figura 4.4. Acción del receptor beta 1 de adrenalina.

Receptores beta 2: se hallan en el músculo estriado esquelético y en el tejido adiposo, actuando como estimuladores de la glucogenólisis y de la lipólisis. La activación de PKA produce estimulación de las enzimas glucógeno fosforilasa y lipasa sensible a hormonas. Un dato interesante es la regulación del receptor. Mientras la hormona no está unida al receptor, una enzima de la familia de las ubiquitin hidrolasa produce la desubiquitinación del receptor y su exposición en membrana. Cuando la hormona se une al receptor, se inhibe la ubiquitin hidrolasa y se activa PKA, la que produce el estímulo de una enzima ubiquitin ligasa que llevará a la degradación del receptor en el proteosoma, Figura 4.5.

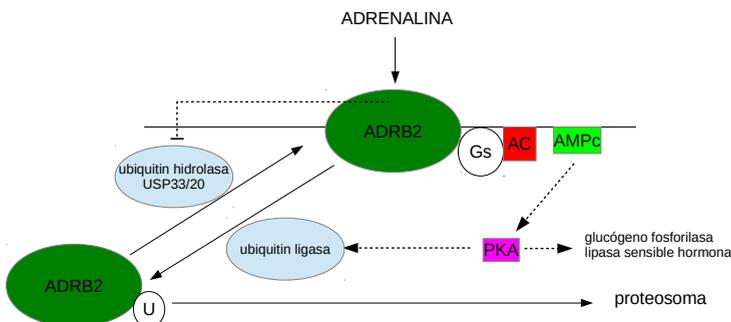


Figura 4.5. Mecanismo de acción y de activación-inhibición del receptor beta 2 adrenérgico.

4.2. Síntesis de catecolaminas

La Figura 4.6 muestra el proceso de síntesis y de degradación de las catecolaminas así como los requerimientos de coenzimas y cofactores.

Paso 1. Transformación de fenilalanina en tirosina: este proceso comienza con la síntesis de tirosina a partir de fenilalanina por acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Esta enzima utiliza oxígeno y tetrahidrobiopterina, la cual aporta hidrógenos y se transforma en dihidrobiopterina. Esta última debe ser regenerada a tetrahidrobiopterina y por ende requiere de una enzima adicional, la dihidrobiopterina reductasa, la cual depende del NADPH. Asociado a un déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa se presentan dos patologías la oligofrenia fenil pirúvica o fenilcetonuria y la hiperfenilalaninemia sin fenilcetonuria. Por otra parte el déficit de tetrahidrobiopterina ocasionado por el déficit de la enzima dihidrobioterin reductasa produce la hiperfenilalaninemia por déficit de tetrahidrobiopterina.

Paso 2. Transformación de tirosina en 3,4-dihidroxifenilalanina o DOPA: la síntesis de DOPA a partir de tirosina se realiza por la enzima tirosina hidroxilasa que depende de tetrahidrobiopterina y NADPH. El déficit de esta enzima produce el parkinsonismo infantil caracterizado por un déficit de catecolaminas y un aumento de tirosina.

Paso 3. Transformación de DOPA en dopamina: la DOPA es descarboxilada por acción de la enzima DOPA descarboxilasa para dar dopamina. La enzima requiere piridoxal fosfato, un grupo prostético originado a partir de la piridoxamina o vitamina B6. El déficit de esta enzima produce una patología conocida como déficit de L-aminoácido descarboxilasa, caracterizada por bajos niveles de dopamina y de las demás catecolaminas.

Paso 4. Transformación de dopamina en noradrenalina: esta reacción es catalizada por la enzima dopamina hidroxilasa, reacción dependiente del ácido ascórbico o vitamina C, el que se oxida a ácido dehidroascórbico. El mismo es regenerado a su forma reducida utilizando glutatión con la enzima glutatión-S-transferasa que utiliza glutatión reducido. La deficiencia de esta enzima produce una enfermedad conocida como deficiencia de dopamina hidroxilasa.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es realizado con DOPA debido a que puede atravesar con más facilidad la barrera hematoencefálica y dentro del sistema nervioso es transformada en dopamina. Sin embargo existe una enzima dopa descarboxilasa en tejidos periféricos que degrada a la DOPA reduciendo su biodisponibilidad a nivel del sistema nervioso. La coadministración de drogas anti DOPA descarboxilasa tisular, aumenta la disponibilidad de DOPA a nivel del sistema nervioso. Entre los fármacos inhibidores de la dopa descarboxilasa tisular tenemos a la carbidopa.

4.4. Drogas anti-catecolaminas

Los efectos de las catecolaminas, en especial de la adrenalina pueden ser antagonizados con inhibidores competitivos de los receptores beta adrenérgicos. Entre estos compuestos hallamos al atenolol, propranolol, nevigolol y acetobutanol, Figura 4.8.

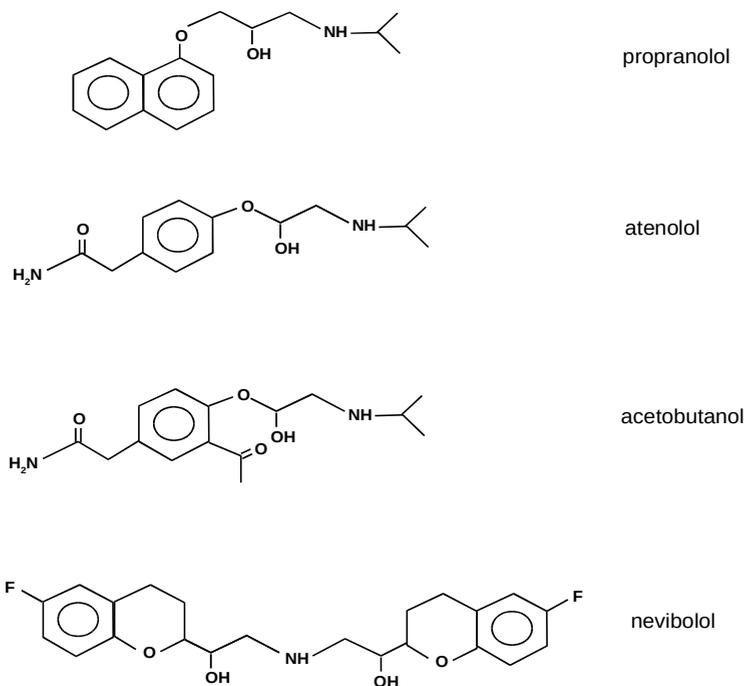


Figura 4.8. Antagonistas de receptores beta adrenérgicos.

4.4.1. Inhibidores de la monoamina oxidasa

La enzima monoaminooxidasa (MAO) participa en el proceso de degradación de la

adrenalina que junto con la enzima catecol-o-metil transferasa (COMT) terminan por degradar la adrenalina a ácido vainillín mandélico. Los inhibidores de la MAO son un conjunto de drogas antidepresivas que potencian los efectos de las catecolaminas, alargando su vida media. La brofaromina y la isocarboxazida son ejemplos de estas drogas.

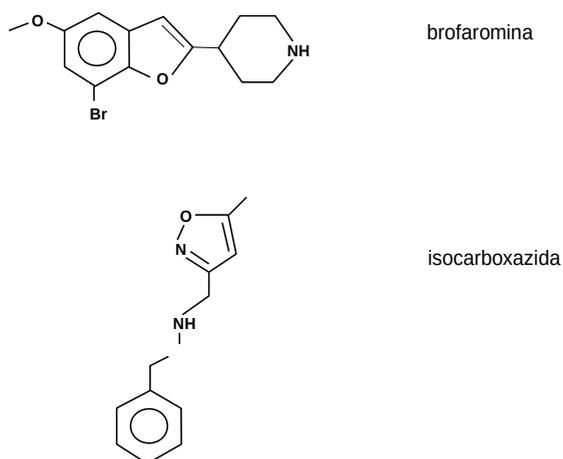


Figura 4.9. Inhibidores de la MAO.

4.4.2. Rutinas diagnósticas en el laboratorio

Se ha avanzado en el uso de diferentes metabolitos para el diagnóstico diferencial (junto a otros exámenes) de una serie de patologías relacionadas a las catecolaminas. En el caso de un tumor de la médula de la glándula suprarrenal llamado feocromocitoma se utiliza el dosaje de metanefrinas en orina de 24hs (o plasmáticas que según estudios demostraron ser más efectivas para el diagnóstico). Para el neuroblastoma (tumor extremadamente extraño) utilizamos el dosaje en orina de 24hs de catecolaminas y sus metabolitos: ácido homovanílico y ácido vainillín mandélico.

5. HORMONAS ESTEROIDEAS

Las hormonas esteroideas son aquellas que tienen como estructura carbonada básica un derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno. Estas hormonas se caracterizan por: ser hidrofóbicas, circular en sangre ligadas a proteínas transportadoras y actuar a través de receptores intracelulares.



Las hormonas esteroideas se clasifican en:

a- Hormonas de la corteza suprarrenal, la que su vez se dividen en:

- 1- mineralocorticoides, formado es la zona glomerular de la corteza.
- 2- glucocorticoides, que se producen en la zona fascicular de la corteza.
- 3- andrógenos suprarrenales, sintetizados en la zona reticular.

b- Hormonas sexuales producidas por gónadas y placenta:

- 1- estrógenos
- 2- andrógenos
- 3- progestágenos.

5.1. Síntesis de colesterol y sus destinos

Todas las hormonas mencionadas anteriormente se sintetizan a partir del colesterol, el cual es un esteroide que se sintetiza a partir de acetil-CoA, Figura 5.1. A partir del acetil-CoA se forma hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) el cual luego se transforma en ácido mevalónico por acción de la enzima HMG-CoA reductasa, enzima clave en el proceso de síntesis, ya que controla la velocidad de dicho proceso, por retroalimentación negativa realizada por el colesterol.

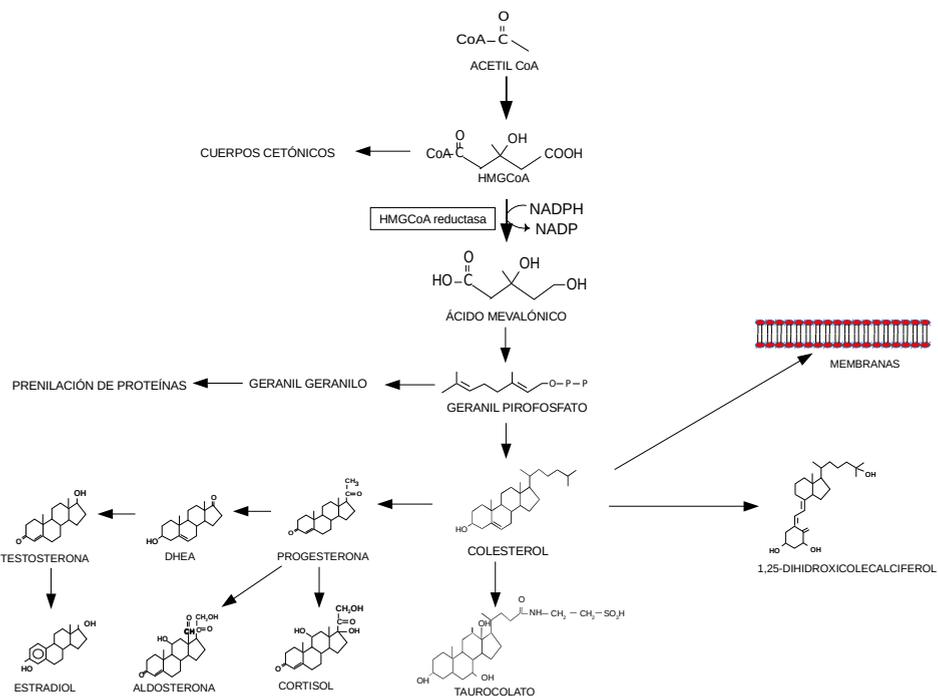


Figura 5.1. Esquema de síntesis de colesterol y los principales derivados.

El ácido mevalónico sufrirá una serie de reacciones antes de llegar a colesterol, pasando por diversas estructuras de la familia de los terpenos. El geranil pirofosfato es uno de estos terpenos a tener en cuenta ya que a partir de él se forman compuestos químicos como el geranil geranilo, que puede ser utilizado para un proceso conocido como prenilación de proteínas. Este proceso consiste en unir grupos terpenoides a las proteínas, dándole una estructura hidrofóbica que le permite a la misma anclarse a la membrana biológica. Cabe mencionar en este momento a este compuesto ya que moléculas como el geranil geranilo permiten el anclaje de estructuras proteicas, como por ejemplo, parte de las proteínas G triméricas de los receptores asociados a adenilato ciclasa y proteínas asociadas a otros receptores como las proteínas Ras.

Continuando con la síntesis del colesterol de la Figura 5.1, el colesterol puede derivarse a través de diferentes grupos enzimáticos hacia la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol que es el metabolito más activo de la vitamina D (este tema se desarrolla en detalle en el tema de hormonas que regulan el metabolismo fosfocálcico). Por otra parte, puede formar ácidos biliares como el taurocolato y el quenodesoxicolato, proceso que es llevado a cabo en el hígado. Estos productos son secretados con la bilis al duodeno y actúan como emulsionantes de las grasas ingeridas

con los alimentos, favoreciendo así la digestión de las mismas por las diferentes enzimas lipolíticas. Además, el colesterol puede transformarse en progesterona, un esteroide a partir del cual pueden obtenerse todas las hormonas esteroideas. Entre las hormonas esteroideas derivadas de la progesterona, se halla la dehidroepiandrosterona (DHEA) un andrógeno producido por la corteza suprarrenal del cual se deriva la testosterona, un andrógeno gonadal. A partir de este último, por acción de la enzima aromatasa se forma estradiol, el estrógeno más potente. Otros derivados de la progesterona son: la aldosterona y los glucocorticoides, entre los cuales el más potente es el cortisol.

5.2. Producción de hormonas esteroideas

La Figura 5.2 muestra un esquema del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. El hipotálamo produce el factor liberador de gonadotropina (GnRH) que al actuar sobre células gonadotropas de la adenohipófisis estimula la liberación de gonadotropinas, las proteínas LH y FSH, cuya función es estimular la producción de andrógenos, estrógenos y progesterona en ovario y testículo.

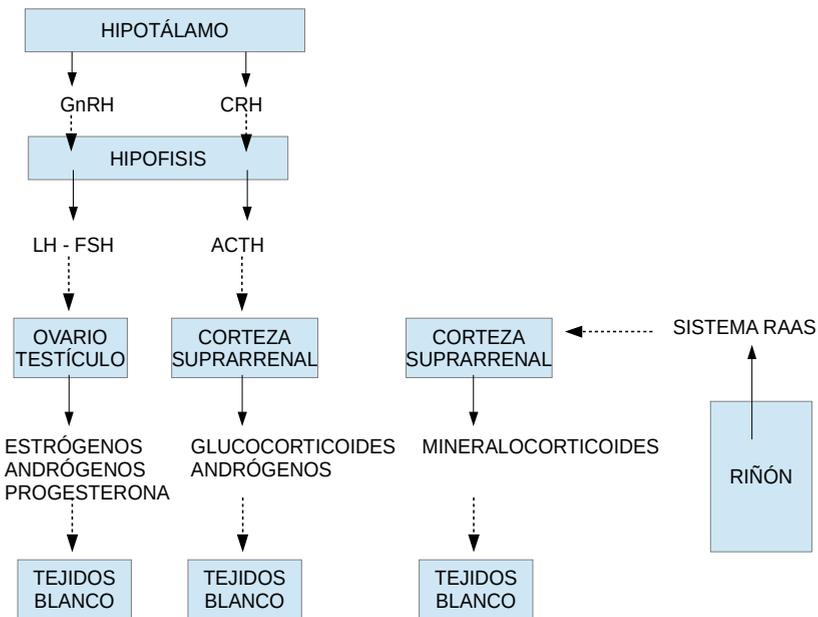


Figura 5.2. Eje hipotálamo hipofisario-gonadal y suprarrenal.

Por otra parte el hipotálamo produce la liberación del factor liberador de corticotropina (CRH) que al actuar sobre células corticotropas de la hipófisis, estimula la liberación de ACTH o corticotropina que actúa estimulando la liberación de glucocorticoides y

andrógenos por la corteza suprarrenal. Por otra parte, la generación de mineralocorticoides por la zona glomerular de la corteza suprarrenal se ve estimulada principalmente por el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS).

5.3. Síntesis de hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas constituyen un grupo de hormonas de estructura lipídica derivadas del colesterol. Podemos clasificarlas en los siguientes grupos:

- 1- Glucocorticoides
- 2- Andrógenos suprarrenales
- 3- Mineralocorticoides
- 4- Andrógenos gonadales
- 5- Estrógenos
- 6- Progesterona

Para entender su mecanismo de síntesis y la nomenclatura de los productos y de las enzimas intervinientes es imprescindible conocer la numeración de los carbonos que presenta el colesterol, que se muestra en la Figura 5.3.

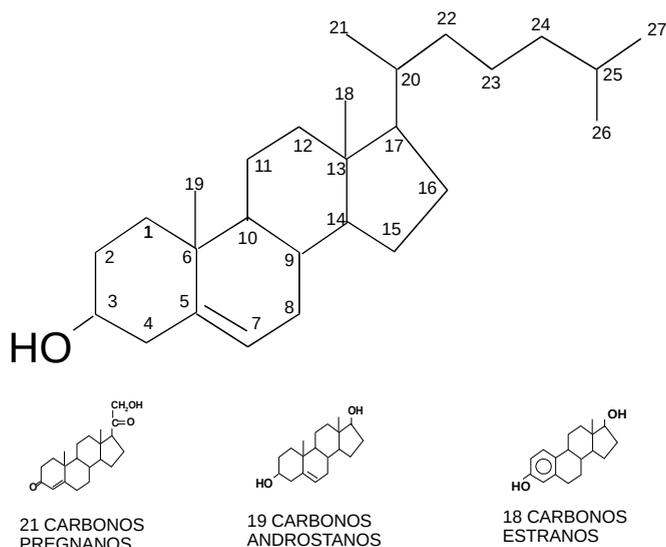


Figura 5.3. Estructura y numeración de los átomos de carbono del colesterol.

El colesterol está formado por el ciclopentanoperhidrofenantreno (Carbono 1 a C17) y una ramificación en el carbono 17 que involucra los carbonos 18 al 27. Las estructuras esteroideas derivadas del colesterol se clasifican dentro de tres estructuras básicas dependiendo del número de carbonos remanentes luego de la acción enzimática: los

pregnanos son esteroides de 21 carbonos dentro de los cuales se hallan la progesterona, el cortisol y la aldosterona, entre otras. Los androstanos tienen 19 carbonos y se encuentran en este grupo la DHEA y la testosterona. Por otra parte, los estranos tienen 18 carbonos y un anillo aromático. Dentro de estos compuestos se halla el estradiol.

La síntesis de las hormonas esteroideas ocurre en corteza suprarrenal, ovario y testículo. Cada uno de estos órganos producen diferentes hormonas dependiendo de la expresión de sus enzimas.

Si bien el mecanismo de síntesis es muy complejo, puede sintetizarse en los siguientes pasos:

1- El colesterol es transformado en pregnenolona por la enzima 20,22 desmolasa (o enzima cortante de la cadena lateral del colesterol).

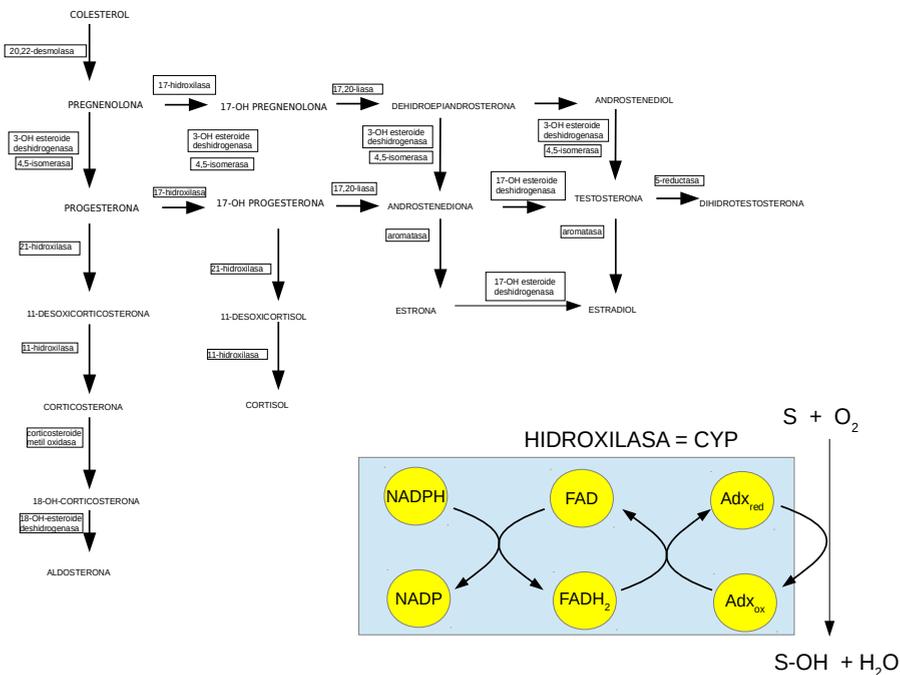


Figura 5.4. Síntesis de esteroides prescindiendo de estructuras químicas. Esquema general de acción de las enzimas hidroxilasas.

2- La pregnenolona por la enzima bifuncional 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa 4,5 isomerasa (3-HSD) genera el gestano, progesterona.

3- A partir de progesterona y pregnenolona se forman los esteroides de 21 carbonos (pregnanos: gluco y mineralocorticoides), los esteroides de 19 carbonos (androstanos: andrógenos) y los esteroides de 18 carbonos (estranos: estrógenos).

HORMONAS ESTEROIDEAS

- 4- Las hidroxilaciones de progesterona en C21, C11 y C18 dan aldosterona.
- 5- Las hidroxilaciones de progesterona en C17, C21 y C11 dan cortisol.
- 6- La hidroxilación de pregnenolona en C17 y la ruptura del enlace entre C17 y C20 generan andrógeno suprarrenal dehidroepiandrosterona.
- 7- La reducción del carbono 17 y la deshidrogenación del OH de la posición 3 produce testosterona.
- 8- La pérdida del carbono 19 y aromatización del primer anillo del ciclopentanoperhidrofenantreno forman estradiol.

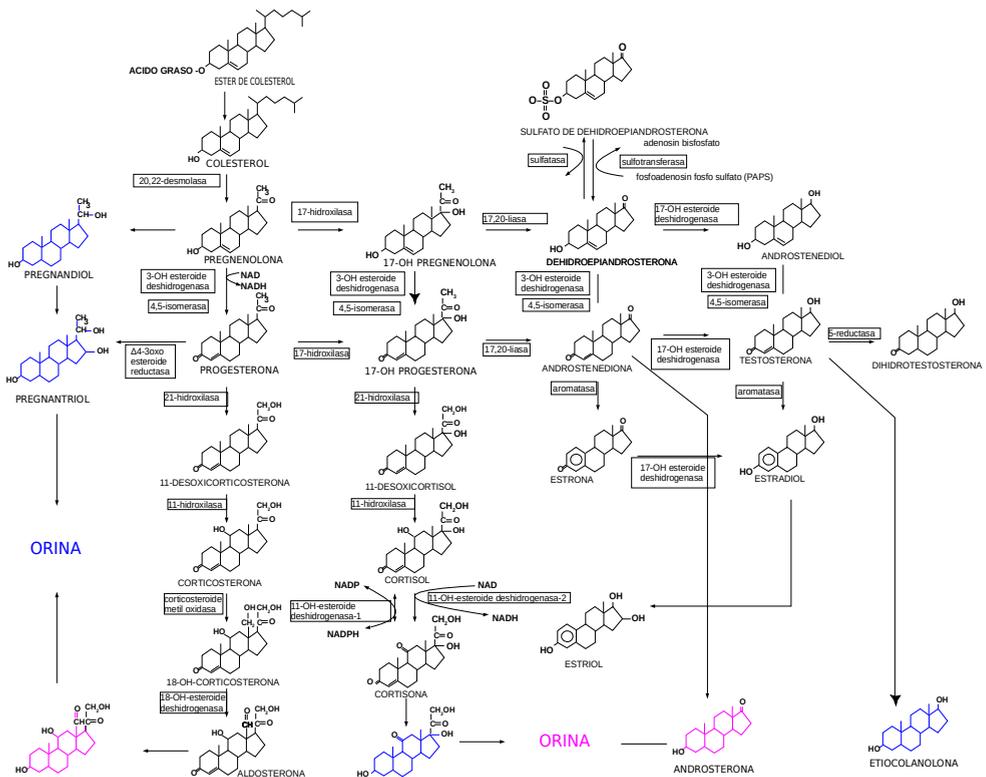


Figura 5.5. Síntesis de las hormonas esteroideas y sus productos de degradación que son excretados por orina.

Las enzimas hidroxilasas, abundantes en la esteroideogénesis, son enzimas que se identifican habitualmente con las letras CYP seguidas de números y letras. Estas enzimas agregan un oxhidrilo a un sustrato (S) que en la esteroideogénesis es un esteroide, generan agua y consumen oxígeno y NADPH. Como grupos prostéticos

utilizan el FAD/FADH y una proteína conocida como adrenoxina (Adx). La Figura 5.5 siguiente muestra la síntesis de hormonas esteroideas con detalles estructurales que se irán desglosando a lo largo de los temas siguientes.

5.4. Control de la esteroideogénesis

La esteroideogénesis se controla básicamente por las hormonas LH, FSH y ACTH, Figura 5.6. Estas hormonas actúan a través de receptores asociados a adenilato ciclasa, aumentando los niveles de AMPc y PKA. La estimulación de PKA básicamente aumenta la exposición de receptores de apoB100 que aumenta la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) acarreado así colesterol al interior de la célula, donde puede ser esterificado por la enzima acil-CoA colesterol acil transferasa, que utiliza acil-CoA.

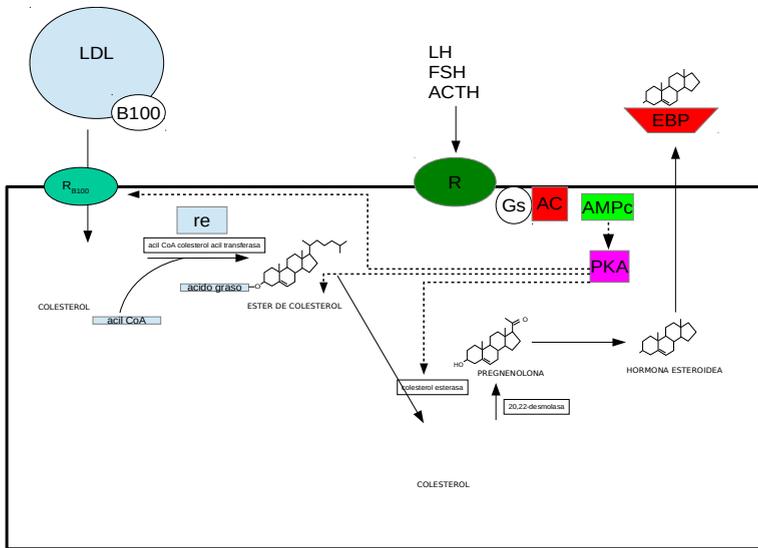


Figura 5.6. Control de la esteroideogénesis por acción de gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH) estimulando vía AMPc la proteína quinasa A.

El colesterol esterificado luego será desesterificado por la enzima colesterol esterasa, también estimulada por PKA para formar colesterol, sustrato de la enzima 20,22-desmolasa que forma el primer compuesto de la esteroideogénesis, la pregnenolona. Ésta luego sigue la sucesión de pasos mostrado en figuras anteriores para dar origen a las diferentes hormonas que son secretadas a sangre y que por su carácter hidrofóbico son transportadas por proteínas transportadoras de esteroides (EBP).

5.5. Síntesis de mineralocorticoides

La Figura 5.7 muestra la vía de síntesis de la aldosterona, el principal mineralocorticoide. La síntesis comienza con la acción de la colesterol esterasa que forma colesterol a partir de ésteres del colesterol. El colesterol luego es transformado en pregnenolona por acción de la enzima 20,22-desmolasa que escinde la cadena lateral. La pregnenolona es transformada en progesterona por acción de la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa y 4,5-isomerasa. La progesterona es hidroxilada sucesivamente en carbonos 21 y 11 por acción de las enzimas 21 y 11 hidroxilasa que forman 11-desoxicorticosterona y corticosterona.

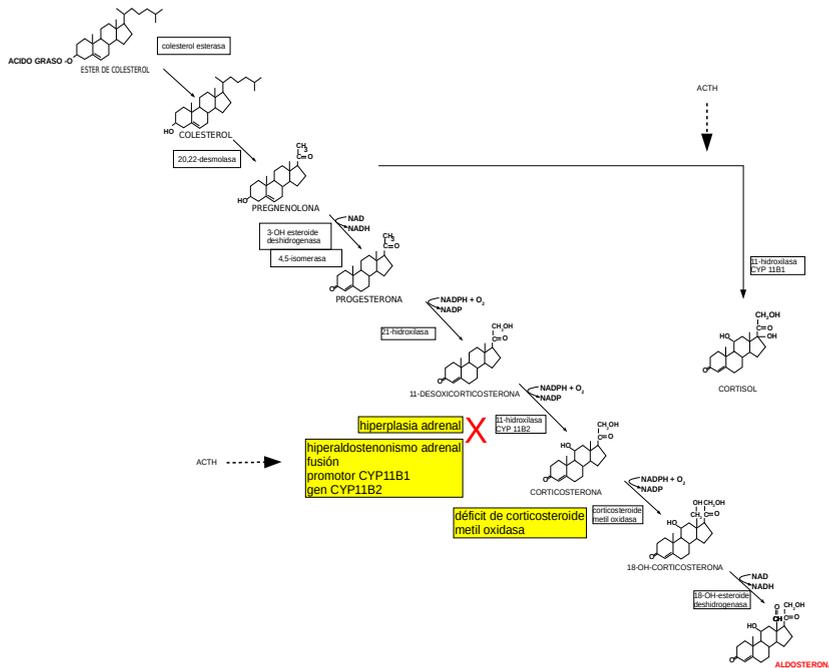


Figura 5.7. Síntesis del mineralocorticoide aldosterona. En recuadro se muestran patologías asociadas a genes que codifican enzimas de la vía metabólica.

La corticosterona es transformada en 18-hidroxicorticosterona por la enzima que coloca un oxhidrilo en carbono 18, la corticosteroide metil oxidasa. Finalmente la 18-hidroxicorticosterona es transformada en aldosterona por la 18-hidroxiesteroide deshidrogenasa. La aldosterona puede ser reducida en el oxhidrilo del carbono 3 y el doble enlace del carbono 4 y 5 para dar un compuesto de menor actividad que es conjugado con ácido glucurónico para formar un producto más soluble que puede excretarse por vía urinaria.

Existen algunas patologías asociadas a déficit de enzimas de esta vía. La hiperplasia adrenal se asocia a un déficit del gen de la 11-hidroxilasa. Por otra parte la fusión del gen de la 11-hidroxilasa con el promotor del gen del isoenzima CYP11B1 sensible a ACTH produce una patología conocida como hiperaldosteronismo adrenal. En esta patología el promotor del gen de la vía de aldosterona fue reemplazado por el promotor del gen de la vía del cortisol y por ende los niveles de ACTH modificarán la liberación y producción de aldosterona.

5.6. Control de la secreción y acción del sistema RAAS

La Figura 5.8 muestra el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS). La disminución de la concentración de sodio plasmático, así como la disminución del volumen extracelular y la presión sanguínea aumentan la producción de la enzima renina por células del aparato yuxtaglomerular renal. La renina degrada el angiotensinógeno, una proteína de origen hepático, a angiotensina I, el precursor de la angiotensina II, que se forma por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pulmonar. La angiotensina II estimula receptores de angiotensina II tipo 1 (RATII-1) que por medio de la fosfolipasa C (FLC) y calcio estimulan la liberación de aldosterona por células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal y aumenta la contracción del músculo liso vascular. Este último efecto producirá aumento de la presión sanguínea, oponiéndose al estímulo que desencadenó el sistema RAAS.

La aldosterona por su parte actúa sobre el túbulo contorneado distal en riñón aumentando la reabsorción de sodio a través del aumento de la expresión de canales para este catión y el funcionamiento de la bomba Na-K-ATPasa. La reabsorción de sodio contrarresta la disminución del catión que había actuado como activador del sistema RAAS. La aldosterona también puede ser estimulada en su secreción por la hiperpotasemia, por ello su acción a nivel de riñón consistirá en aumentar la excreción de potasio por orina.

La angiotensina II también actúa aumentando la liberación de hormona antidiurética/vasopresina (ADH/VP), que tiene acción a nivel de los túbulos renales aumentando la reabsorción de agua y oponiéndose a la disminución del volumen de líquido extracelular. Además, la VP actuará sobre receptores del músculo liso vascular aumentando su contracción, produciendo así vasoconstricción y como consecuencia elevará la presión arterial.

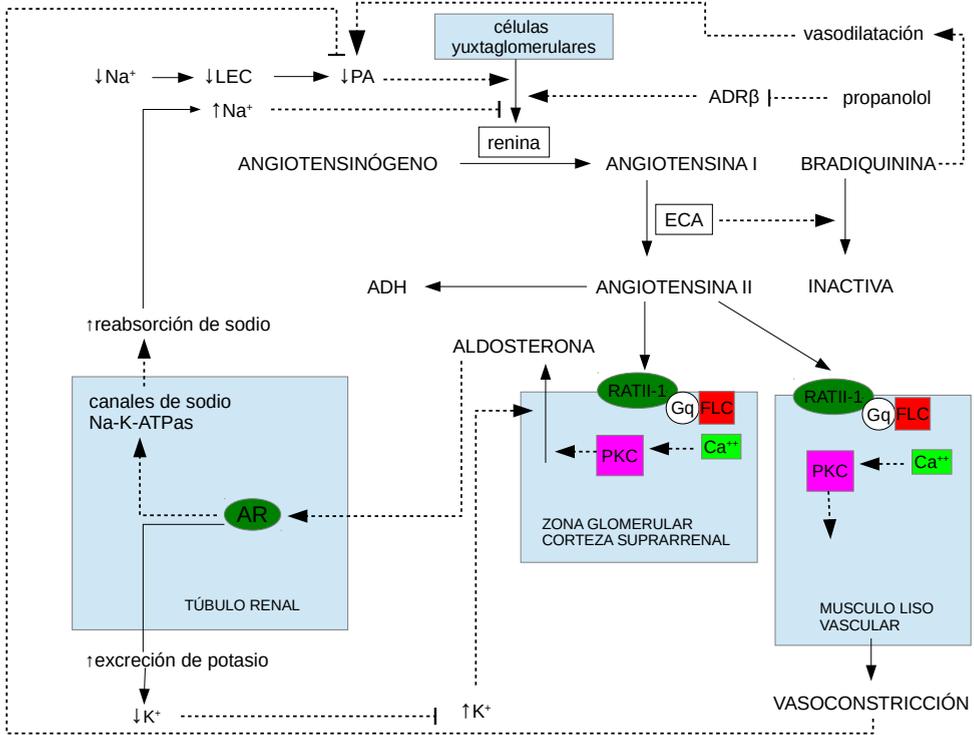


Figura 5.8. Secreción y acción de aldosterona en el marco del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS).

5.7. Fármacos antihipertensivos

El sistema RAAS es un sistema hipertensor. En casos de hipertensión arterial los fármacos actúan deprimiendo este sistema. Existen dos tipos de fármacos: los priles que son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los sartanes, antagonistas de los receptores RATII-1. Dentro de los primeros tenemos al enalapril y captopril, que comparten una estructura química básica. El enalapril es una prodroga que genera enalaprilat o enalaprilato, el fármaco real que actúa sobre la ECA, Figura 5.9.

HORMONAS ESTEROIDEAS

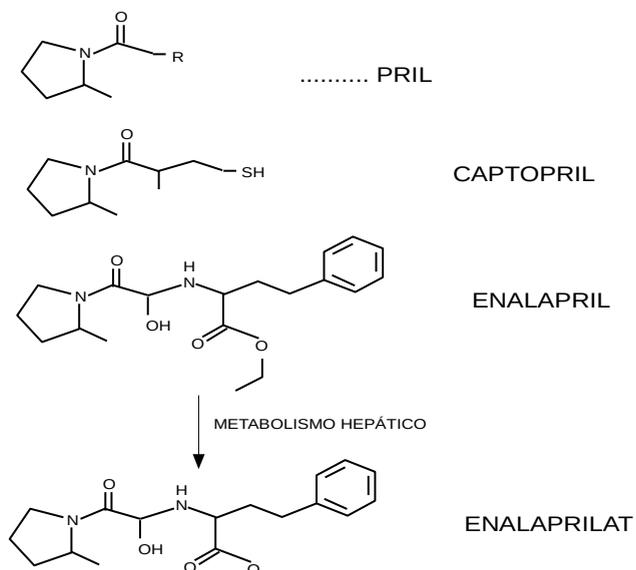


Figura 5.9. Estructura básica de los inhibidores de la ECA y algunos de sus principales representantes.

Los fármacos conocidos como sartanes son antagonistas de los receptores RATII-1 y entre sus formas se halla el losartan, Figura 5.10.

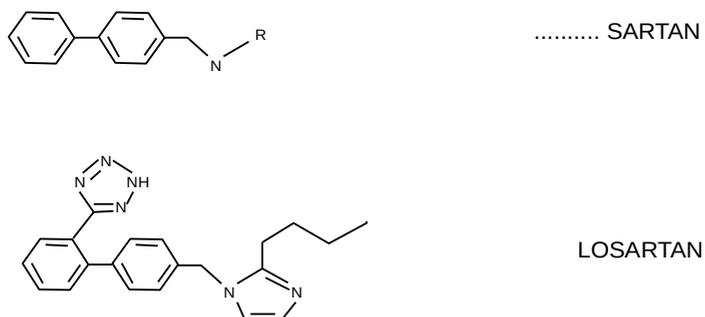


Figura 5.10. Estructura básica de los sartanes y estructura del losartan.

5.8. Péptido Natriurético Atrial

El péptido natriurético atrial no pertenece al grupo de hormonas esteroideas pero por su relación con la regulación de la natremia y presión sanguínea será tratado en este capítulo. Esta hormona también es conocida como hormona o factor natriurético atrial, cardiodilatina, PNA o ANP es una hormona cuya principal función es reducir la presión arterial. Está conformado por 28 aminoácidos de los cuales se encuentran 2 cisteínas en la posición 6 y 23 formando un puente disulfuro.

Se origina en células de la aurícula cardíaca a partir de un precursor conocido como preproANP o NPPA que da origen a otros péptidos como el péptido señal y un propéptido. El precursor es procesado por la enzima CORIN, una endopeptidasa que se expresa en corazón, Figura 5.11.

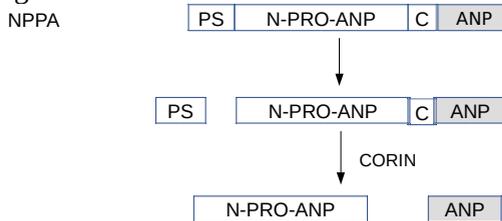


Figura 5.11. Procesamiento del precursor del péptido natriurético atrial (ANP)

El ANP degradado por la enzima MME o neprilisina, que también tiene actividad degradando angiotensina 1 y 2. MME se expresa en membrana de células de ciertos órganos como duodeno, riñón, pulmón, prostata y glándula mamaria.

El corazón produce ANP en respuesta al aumento de la presión sanguínea y el consecuente estiramiento de las fibras cardíacas. Su secreción es también estimulada por la hipernatremia y la estimulación simpática a través de receptores beta adrenérgicos. Su efecto es aumentar la excreción de sodio que conducirá al descenso de la presión. Tiene efecto inhibitorio sobre la secreción de renina y aldosterona.

ANP también tiene un rol durante el embarazo promoviendo la invasión del trofoblasto y en el remodelado de las arterias espiraladas del útero.

El ANP pertenece a la familia de los péptidos natriuréticos que está conformada además por:

1- BNP (Brain Natriuretic Péptide): Su nombre se debe a que fue descubierto en el cerebro, pero es también sintetizado en los cardiomiocitos de las aurículas. Es producido por el ventrículo cardíaca, tiene efectos similares al ANP, pero tiene una vida media dos veces mayor y un efecto varias veces menor. Se une a los mismo receptores que ANP

2- CNP (C-Natriuretic Peptide): Se encuentra en niveles bajos, pero es la más abundante en el cerebro, también puede sintetizarse la aurículas, ventriculos, riñones,

células endoteliales y sanguíneas.

El ANP tiene 3 tipos de receptores:

- 1- NPR-A: es un receptor de guanilato ciclasa y se unen las hormonas ANP y BNP.
- 2- NPR-B: Corresponden a receptores guanilato ciclasa y se une la hormona CNP.
- 3- NPR-C: Corresponden a receptores de remoción, donde la hormona se une al receptor y no ejerce efecto por carecer de actividad de guanilato ciclasa. Puede unirse las hormonas ANP, BNP y CNP.

Los receptores NPR-A y NPR-B se encuentran distribuidos ampliamente en el cuerpo humano, encontrándose tanto en cerebro, corazón, riñones, glándulas suprarrenales, pulmones, arteria aorta, fibroblastos, y adipocitos. Los receptores NPR-C se encuentran en los riñones a nivel del glomérulo y sus vasos, en las paredes vasculares, en glándulas suprarrenales, en corazón, en pulmones y en el cerebro.

5.9. Glucocorticoides

La Figura 5.12 muestra esquemáticamente la vía metabólica de síntesis del cortisol, el principal glucocorticoide en seres humanos, sintetizado en la zona fascicular de la corteza suprarrenal. El cortisol se sintetiza por estímulo de la hormona hipofisaria ACTH, que hace su efecto sobre las células a través de receptores asociados a adenilato ciclasa. Ante la acción de ACTH se estimulará el paso de colesterol a pregnenolona por acción de la enzima 20,22 desmolasa. La pregnenolona luego es transformada en progesterona por acción de la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa y la 4,5-isomerasa. La actividad enzimática 17-hidroxilasa forma a partir de pregnenolona y progesterona, 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona, respectivamente. La 17-hidroxipregnenolona se transformará en 17-hidroxiprogesterona, la que por acción de la enzima 21-hidroxilasa forma el 11-desoxicortisol que por hidroxilación en el carbono 11 forma luego el cortisol en una reacción catalizada por la enzima 11-hidroxilasa. El cortisol podrá ser transformado reversiblemente a cortisona, su forma inactiva, por acción de la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa de la cual existen dos isoenzimas. Los procesos mencionados pueden observarse con las estructuras químicas correspondientes en la Figura 5.5.

Los glucocorticoides son inactivados por reducción del primer anillo del ciclopentanoperhidrofenantreno y luego conjugados con ácido glucurónico, por acción de la enzima glucuroniltransferasa, para su posterior excreción.

La liberación de cortisol está aumentada en

- 1- Estrés.
- 2- Ejercicio.
- 3- Dolor.



- 4- Activación de inmunidad celular.
 - 5- Hipoglucemia severa.
- Disminuyen su liberación las endorfinas.

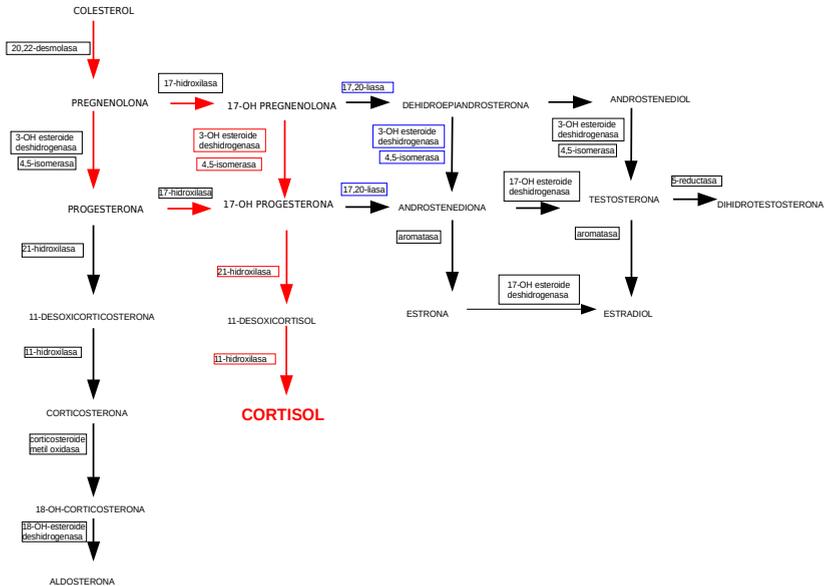


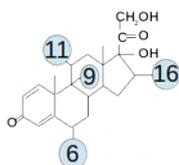
Figura 5.12. Síntesis de cortisol en el contexto de la síntesis de hormonas esteroideas.

Los glucocorticoides tienen diversos efectos:

- 1- Aumentan la degradación de proteínas y la conversión de aminoácidos a glucosa por aumento de la gluconeogénesis. Además disminuyen el ingreso de glucosa a las células, gracias a que inhibe la expresión de los transportadores de glucosa GLUT4 a nivel del músculo esquelético, tejido adiposo y miocardio. Como consecuencia inducen balance nitrogenado negativo que conduce a debilidad muscular e hiperglucemia. Este último efecto también lo ejerce inhibiendo la síntesis de insulina.
- 2- Aumentan la resorción ósea y disminuyen la diferenciación de osteoblastos, por lo que prevalece la resorción ósea por sobre la formación, produciendo pérdida de tejido óseo y fragilidad ósea.
- 3- Inhiben la fosfolipasa A2 que produce ácido araquidónico, el precursor de las prostaglandinas y leucotrienos, compuestos que en la reacción inflamatoria favorecen el aumento de la permeabilidad vascular. También inhiben la acción de la histamina sobre los vasos sanguíneos. Ambas acciones generarán los efectos antiinflamatorios por lo que estos compuestos normalmente son conocidos.
- 4- Activan la lipólisis a concentraciones bajas, pero también la lipogénesis en lugares específicos como cara y abdomen, generalmente ante concentraciones altas y

prolongadas en el tiempo.

Los glucocorticoides son administrados en búsqueda de su función antiinflamatoria e inmunosupresora. Existe un gran número de glucocorticoides sintéticos que comparten la estructura básica con el cortisol, pero tienen modificaciones en algunos de sus carbonos. Las principales modificaciones se hallan sobre los carbonos 6, 9, 11 y 16 del ciclopentanoperhidrofenantreno. La Figura 5.13 muestra algunos corticoides sintéticos según el grupo químico presente en los carbonos mencionados. Estos compuestos difieren fundamentalmente en su estructura química que puede aportarle más efecto sobre un determinado tipo de células que otros. En general el desarrollo de glucocorticoides busca potenciar efectos deseables, como ser su acción antiinflamatoria, pero disminuir el efecto negativos sobre el tejido óseo.



6	9	11	16	nombre
H	H	C=O	H	prednisona
H	H	OH	H	prednisolona
CH ₃	H	OH	H	metilprednisona
H	F	OH	CH ₃ Beta	betametasona
H	F	OH	CH ₃ Alfa	dexametasona
H	F	OH	H	isofluoropredona
H	F	OH	OHAlfa	triancinolona
H	Cl	OH	CH ₃ Beta	beclometasona

Figura 5.13. Estructura química de los glucocorticoides sintéticos. En círculos numerados se muestran los carbonos que sufren modificación en sus grupos químicos y en la tabla se muestra el nombre de algunos corticoides sintéticos según los grupo que existan en los carbonos indicados en cada columna.

5.10. Andrógenos suprarrenales

La Figura 5.14 muestra la vía de síntesis de estos esteroides en la zona reticular de la corteza suprarrenal.

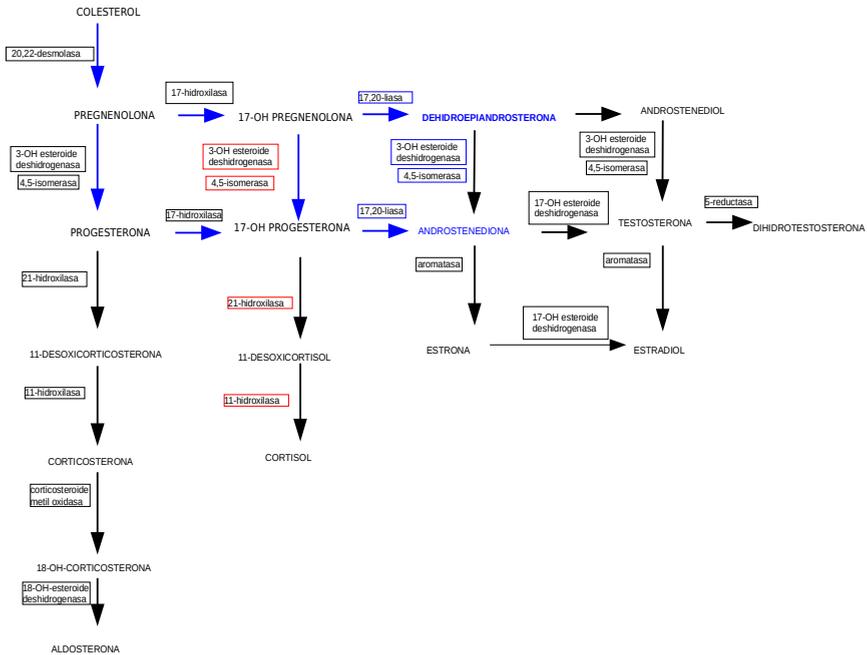


Figura 5.14. Síntesis de andrógenos suprarrenales dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, en el contexto de la síntesis de hormonas esteroideas.

La vía de síntesis es igual a la de glucocorticoides hasta la enzima 17-hidroxilasa inclusive. Luego la acción de la enzima 17-20 liasa produce la escisión de la cadena de dos carbonos del C17 formando a partir de la 17-hidroxipregnenolona a la dehidroepiandrosterona (DHEA) y a partir de la 17-hidroxiprogesterona a la androstenediona. La DHEA puede formar DHEA sulfato por acción de una sulfotransferasa que utiliza como dador de sulfato al fosfoadenosil fosfosulfato (PAPS) que luego de la reacción se transformará en fosfoadenosil fosfato o adenosin bisfosfato. La DHEA sulfato actúa como un reservorio de la hormona. La vía de síntesis con sus estructuras químicas se puede observar en la Figura 5.5

5.11. Testosterona y dihidrotestosterona

La testosterona se sintetiza básicamente en ovario, específicamente en células de la teca del folículo en desarrollo y en las células de Leydig del testículo. Su producción es estimulada por la acción de LH y su vía de síntesis es similar a la de las hormonas sexuales adrenales, salvo que se agrega una nueva enzima la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa que forma androstenediol a partir de DHEA y testosterona a partir de androstenediona. El androstenediol luego es transformado en testosterona, gracias a la

acción de las enzimas 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa y 4,5-isomerasa. La testosterona puede transformarse en un derivado más activo: la dihidrotestosterona, por acción de la enzima 5-reductasa, de expresión en gónadas y en el resto de los tejidos. La dihidrotestosterona tiene la misma afinidad por el receptor de andrógenos, pero se libera más lentamente que la testosterona.

La testosterona como toda hormona esteroidea es transportada en sangre por proteínas transportadoras y su efecto a nivel de los tejidos blancos los hace a través de receptores intracelulares mediando efectos genómicos.

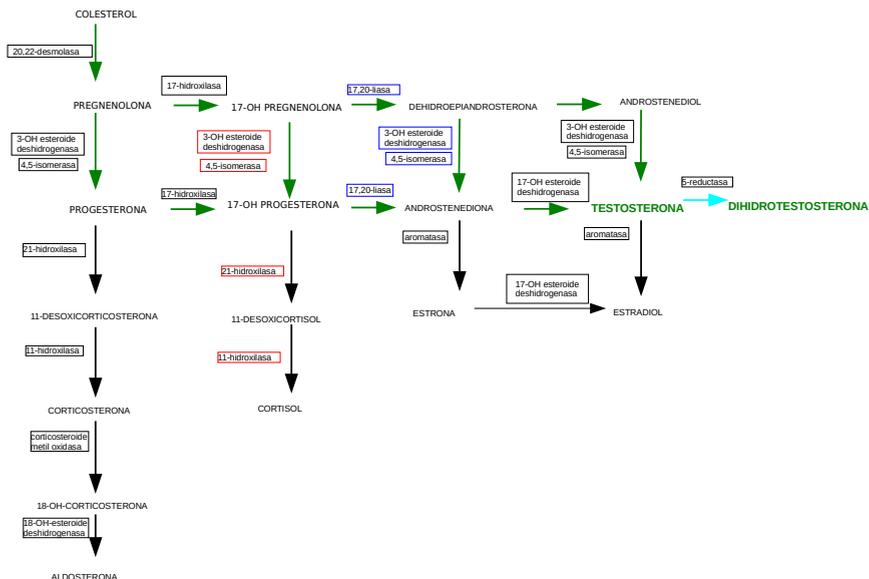


Figura 5.15. Síntesis de hormonas sexuales masculinas: testosterona y dihidrotestosterona, en el contexto de la síntesis de la hormonas esteroideas.

En general las hormonas sexuales presentan los siguientes efectos:

- 1- Estimulan el desarrollo y función de órganos sexuales secundarios para el transporte de óvulos y espermatozoides para la fecundación.
- 2- Regulan por retroalimentación la liberación de hormonas hipotálamicas del eje hipotálamo -hipofisario-gonadal: GnRH, LH y FSH.
- 3- Modifican la forma somática según el sexo.
- 4- Mantienen al embrión en fases iniciales de la gestación.

Las funciones específicas de la testosterona y dihidrotestosterona son:

- 1- Aumentan la actividad de ADN y ARN polimerasa.
- 2- Estimulan el crecimiento de órganos sexuales masculinos.

- 3- Estimulan el desarrollo de folículos pilosos generando crecimiento de la barba y del vello pubiano de forma romboidal.
 - 4- Producen retroceso de la línea de implante capilar.
 - 5- Estimulan el crecimiento y la secreción de las glándulas sebáceas.
 - 6- Estimulan el crecimiento en largo de los huesos en un principio y luego aceleran la calcificación del cartílago de crecimiento.
 - 7- Producen engrosamiento de cuerdas vocales.
 - 8- Aumentan los niveles de eritropoyetina, produciendo como consecuencia el aumento del número de glóbulos rojos y el hematocrito.
 - 9- Disminuyen los niveles de HDL y aumentan VLDL.
- Su concentración varía durante la vida del hombre. En la etapa embrionaria y fetal aumenta para disminuir al momento del parto. Luego en la pubertad aumenta, manteniéndose elevado para luego decrecer después de los 60 años, Figura 5.16.

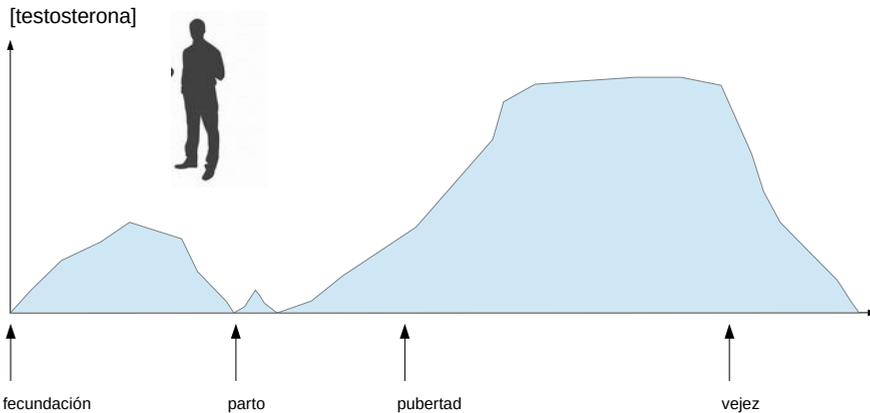


Figura 5.16. El área sombreada muestra la variación de la concentración de testosterona a lo largo de la vida del hombre de manera esquemática.

5.12. Estrógenos

Los estrógenos se sintetizan a partir de andrógenos. El estradiol, el estrógeno más potente se sintetiza a partir de testosterona por acción de la enzima aromatasa. Esta enzima agrega dobles ligaduras al primer anillo del ciclo pentanoperhidrofenantreno, creando una estructura aromática. De esta manera se forma estrona a partir de androstenediona y estradiol a partir de testosterona, Figura 5.17. El resto de las enzimas para la síntesis a partir de colesterol son las mismas.

HORMONAS ESTEROIDEAS

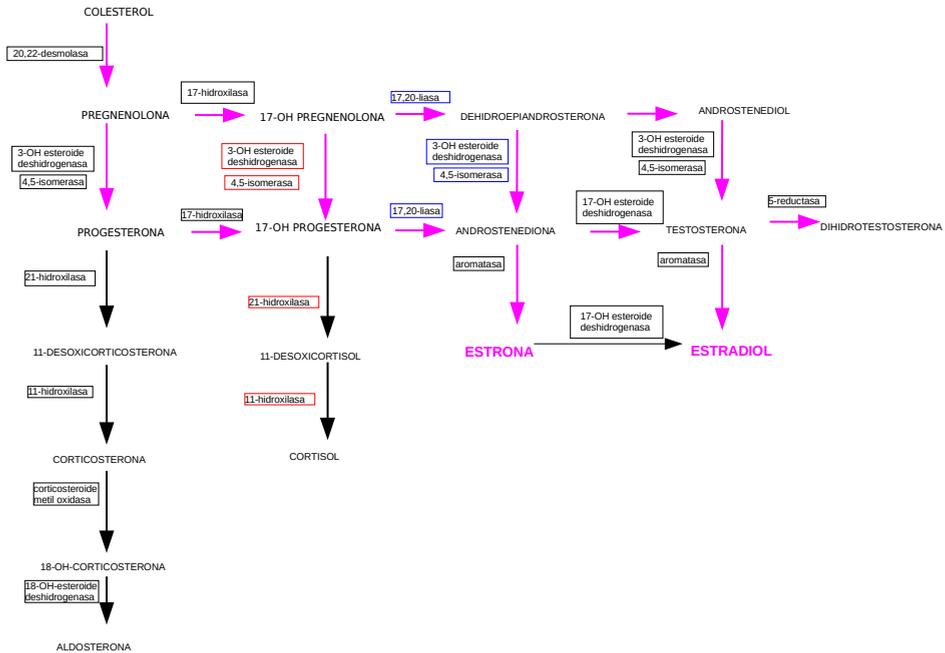


Figura 5.17. Vía de síntesis de estradiol y estrona, en el contexto de la síntesis de las hormonas esteroideas.

En la Figura 5.5 se detalla la vía descrita con estructuras químicas. La Figura 5.18 muestra la síntesis de estrógenos y andrógenos en las células de ovario y testículo.

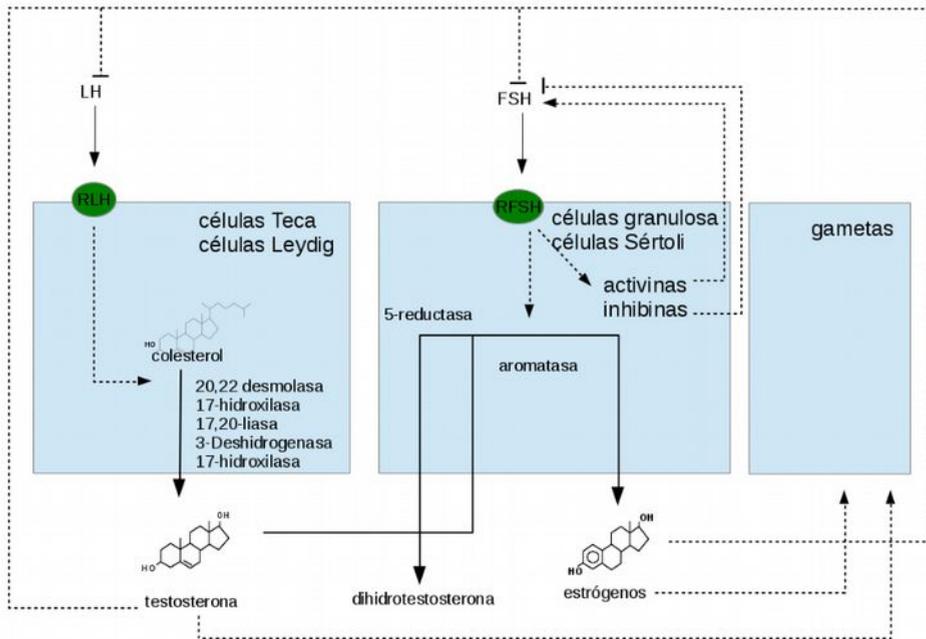


Figura 5.18. Relación entre células de ovario y testículo, las gonadotropinas hipofisarias y la producción de estrógenos y andrógenos gonadales.

El estradiol se sintetiza principalmente en ovario, más precisamente en el ovocito, de los folículos preovulatorios. En la teca de éstos, la LH estimula la esteroideogénesis, produciéndose testosterona. Esta hormona no es procesada en las células de la teca y pasa a las células de la capa conocida como granulosa. En estas células es transformado a estradiol por acción de la aromatasa, formándose también activinas e inhibinas que controlan la producción de esteroides y gonadotropinas. El folículo en desarrollo produce testosterona y a partir de ésta estrógenos, estimulado por la LH, Figura 5.19. El folículo dominante preovulatorio producirá estrógenos y progesterona, ambos en mayor proporción, teniendo los estrógenos y la progesterona un rol importante en la maduración del folículo y la preparación del útero y glándulas mamarias. Luego de la ovulación, la eliminación del ovocito deja a las células de la teca que se transforman en cuerpo lúteo y producen predominantemente progesterona por acción de la LH

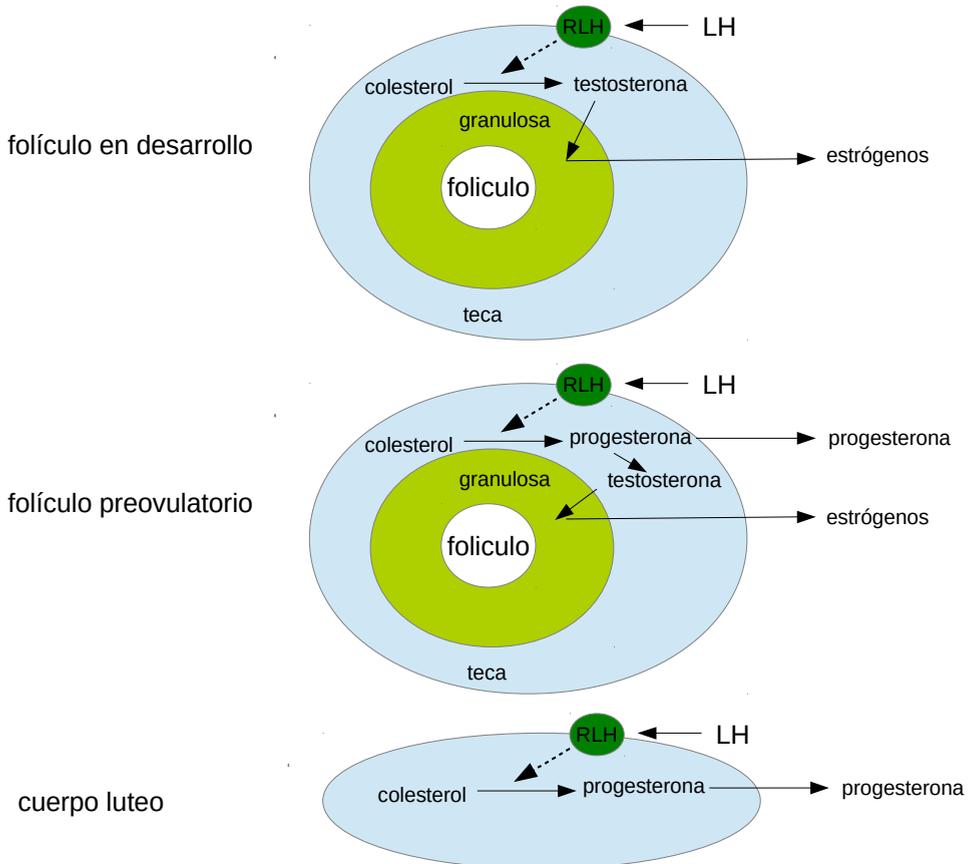


Figura 5.19. Producción de esteroides por diferentes estadios del folículo.

Los estrógenos no tienen un nivel sanguíneo constante a lo largo de la vida. En primer lugar tienen un aumento durante la fase embrionaria y fetal para caer en el parto y volver a subir en la pubertad (Figura 5.20) y retornar a valores bajos a partir del climaterio. En la edad adulta una mujer tendrá niveles relativamente constantes de estrógenos, con variaciones producidas por el ciclo menstrual. Las hormonas hipofisarias siguen un patrón similar a lo largo de la vida, con variaciones importantes durante el ciclo menstrual.

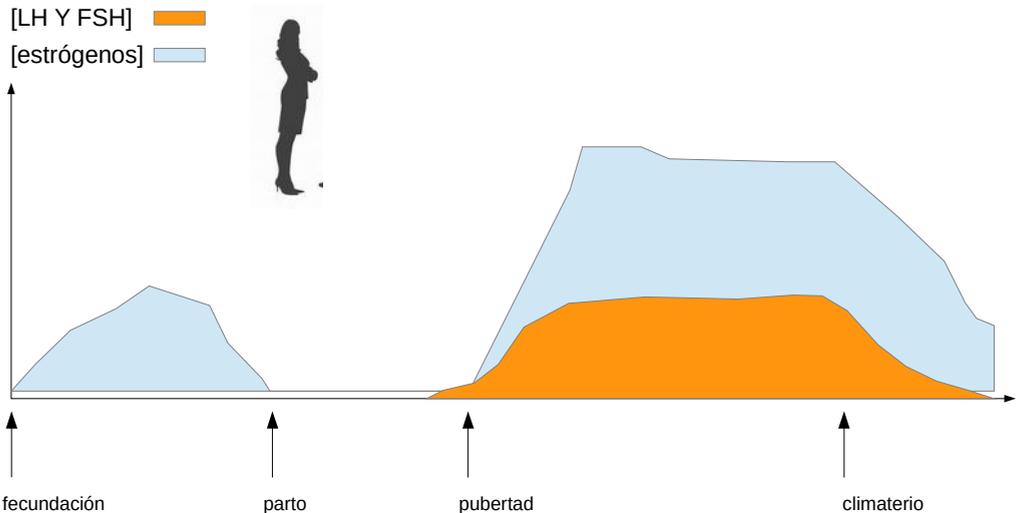
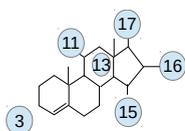


Figura 5.20. Variación de la concentración sanguínea de estrógenos durante la vida de una mujer. Las áreas sombreadas muestran de manera esquemática la variación de la concentración de estrógenos y gonadotropinas hipofisarias, respectivamente.

Los efectos más importantes de los estrógenos se pueden resumir en los siguientes:

- 1- Contribuye al desarrollo de glándula mamaria en conjunto con prolactina.
- 2- Estimulan el desarrollo de órganos sexuales.
- 3- Estimulan el depósito de tejido adiposo.
- 4- Aumentan la fortaleza del tejido óseo por disminución de la resorción.
- 5- Aumentan la retención de sodio.
- 6- Estimulan el crecimiento óseo longitudinal, pero luego favorecen la calcificación del cartílago de crecimiento y el detenimiento del crecimiento en altura.

Los estrógenos y progestágenos son administrados con fines anticonceptivos por actuar disminuyendo la producción de factor liberador de gonadotropinas, GnRH. Existen estrógenos y progestágenos sintéticos. Los progestágenos tienen una estructura básica representada en la Figura 5.21.



3	11	13	15-16	17	nombre
HON=	H	CH ₂ CH ₃	C-C	-O-COOCH ₃ / -C≡CH	norgestimato
H	=CH ₂	CH ₂ CH ₃	C-C	-OH / -C≡CH	desogestrel
O	H	CH ₂ CH ₃	C-C	-OH / -C≡CH	norgestrel
O	H	H	C-C	-OH / -C≡CH	noretisterona
O	H	CH ₂ CH ₃	C=C	-OH / -C≡CH	gestodeno

Figura 5.21. Estructura química básica de los progestágenos y en círculos celeste se muestran los carbonos que sufren modificación química (las 5 primeras columnas de la tabla muestran el grupo químico que se halla en cada carbono) para dar cada progestágeno (su nombre se ve en la última columna de la tabla).

Por su parte los estrógenos sintéticos se caracterizan por tener un anillo aromático en el ciclopentanoperhidrofenantreno. El etinil estradiol es uno de los anticonceptivos orales más utilizados y se administra como mestranol o metiletinilestradiol, el que es desmetilado para dar la droga activa, Figura 5.22.

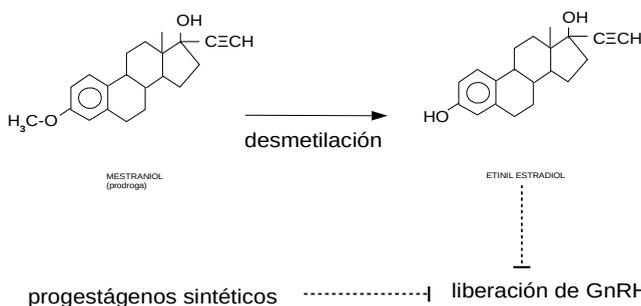
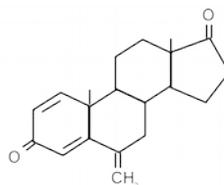


Figura 5.22. Síntesis de etinil estradiol a partir de la prodroga mestranol.

Existen tumores de mama que potencian su crecimiento en función de la presencia de estrógenos. En esta situación niveles bajos de estrógenos favorecen el tratamiento y la evolución. Para estas situaciones existen sustancias conocidas como inhibidores de la enzima aromatasa que inhiben dicha enzima. Entre los inhibidores (Figura 5.23) existen drogas con estructura esteroidea como el exemestano (inhibidor irreversible) y no esteroidea como el letrozol (inhibición competitiva reversible).

HORMONAS ESTEROIDEAS

EXEMESTANO
(esteroideo)



LETROZOL
(no esteroideo)

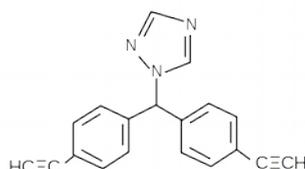


Figura 5.23. Inhibidores de la enzima aromatasa.

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS), actúan sobre los receptores alfa y beta de estrógenos produciendo efectos mayores en ciertos tejidos y menores en otros. Estos compuestos disminuyen el efecto del estradiol sobre el tejido mamario, siendo útil para el tratamiento de cáncer de mama respondedor a estrógenos.

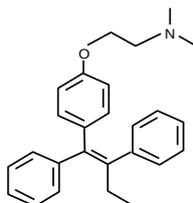


Figura 5.24. Tamoxifeno, un SERM o modulador selectivo del receptor de estrógenos.

Algunas sustancias como la genisteína tiene una ligera acción estrogénica produciendo diferentes efectos. Tiene acción sobre algunos mecanismos de señalización que involucran la estimulación de proteínas corriente abajo de los receptores asociados a adenilato ciclasa y se le atribuyen efectos beneficiosos sobre el sistema circulatorio y el metabolismo de los lípidos. La genisteína pertenece a la familia de los fitoestrógenos e isoflavonas, Figura 5.25.

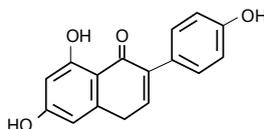


Figura 5.25. Estructura del fitoestrógeno genisteína.

6. HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Entendemos por metabolismo fosfofalcico a los procesos bioquímicos, tisulares y sistémicos que:

- 1- Tienen a mantener la calcemia y fosfatemia dentro de los valores normales.
- 2- Permiten el crecimiento, desarrollo y fortalecimiento de las estructuras óseas.

Resulta importante conocer que dichos procesos pueden intervenir llevando a cabo una de las funciones anteriormente nombradas o ambas, como veremos a continuación:

Los principales factores involucrados se listan a continuación y se irán desarrollando a lo largo del capítulo:

1- Órganos

- Huesos
- Intestino
- Glándulas paratiroides
- Glándula tiroides
- Riñón
- Piel
- Hígado
- Músculos

2- Hormonas

- Parathormona (PTH)
- Calcitonina (CT)
- Calcitriol: 1,25(OH)₂.VITAMINA D
- Fosfatoinas
- Insulina
- Estrógenos
- Hormona de crecimiento (GH)

3- Citoquinas

- RANKL
- Osteoprotegerina (OPG)
- Esclerostina (SOST)

4- Vitaminas

- Vitamina D



HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

La Figura 6.1 presenta un diseño simplificado del metabolismo fosfocálcico. El control de la calcemia y fosfatemia se lleva a cabo fundamentalmente controlando el ingreso de calcio a la sangre desde el intestino por metabolitos derivados de la vitamina D. La excreción de calcio por orina es controlada por calcitonina y parathormona que regulan la reabsorción tubular y la salida de calcio del hueso o resorción ósea. La estructura ósea si bien depende de las hormonas calcitonina y parathormona, éstas no tienen función de fortalecer o debilitar la estructura ósea. En cambio la hormona de crecimiento e insulina que tienen un rol anabólico, favorecen la formación ósea, sin influenciar demasiado en la resorción. Por otra parte, un rol importante lo tiene el trabajo de los músculos estriados que al ejercer fuerzas sobre el hueso impulsan los procesos de formación ósea y fortalecimiento. Contrariamente, la falta de trabajo muscular y como consecuencia la carencia de fuerzas tiende a hacer que se forme menos tejido óseo y por ende los huesos pierdan resistencia.

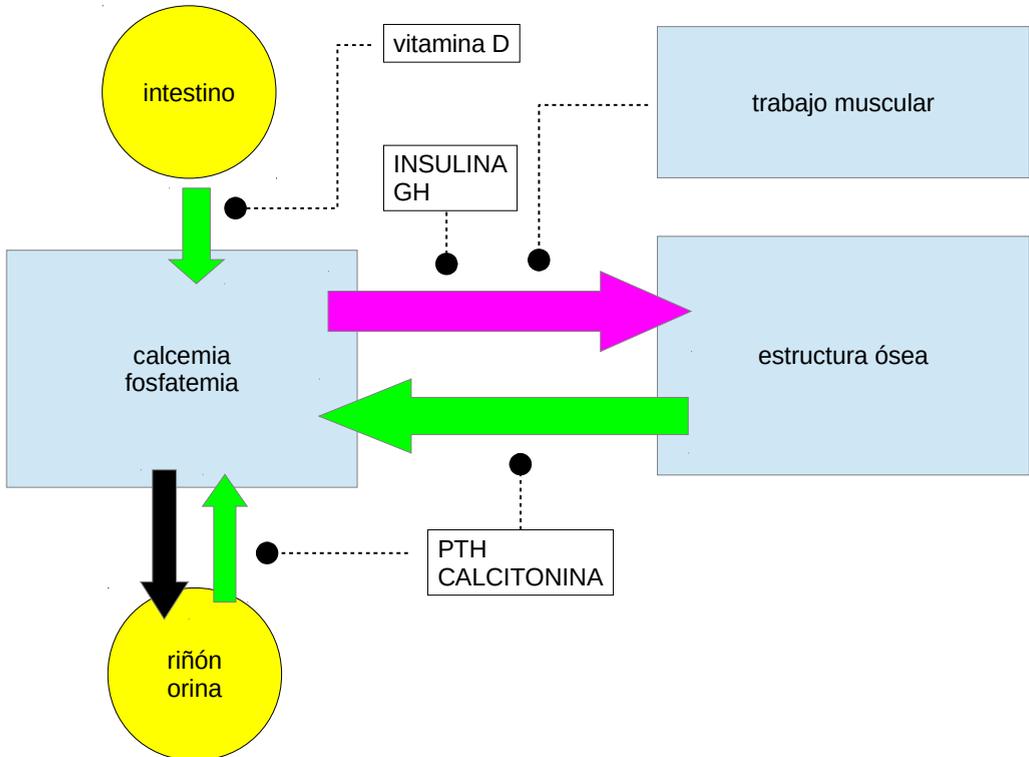


Figura 6.1. Procesos que controlan la calcemia y fosfatemia y aquellos que controlan la estructura ósea.

6.1. Mecanismo de secreción y acción de calcitonina y parathormona

La Figura 6.2 presenta el mecanismo por el cual se secreta la parathormona. Las células de la glándula paratiroidea expresan el receptor sensor de calcio (CaSR). Este receptor se halla como un monómero inactivo, pero en presencia de un aumento de calcio se dimeriza y activa los mecanismos de señalización mediados por IP3 y calcio, que terminan inhibiendo la secreción de PTH. Por otra parte, el aumento de la concentración sanguínea de fosfato estimula la secreción de PTH. Este efecto lo logra debido a que el aumento de fosfato favorece la transformación del receptor a su forma monomérica inactiva y por ende quedaría anulado su efecto supresor de la secreción de PTH. El receptor CaSR puede ser inactivado por ubiquitinación y degradación a nivel de los proteosomas.

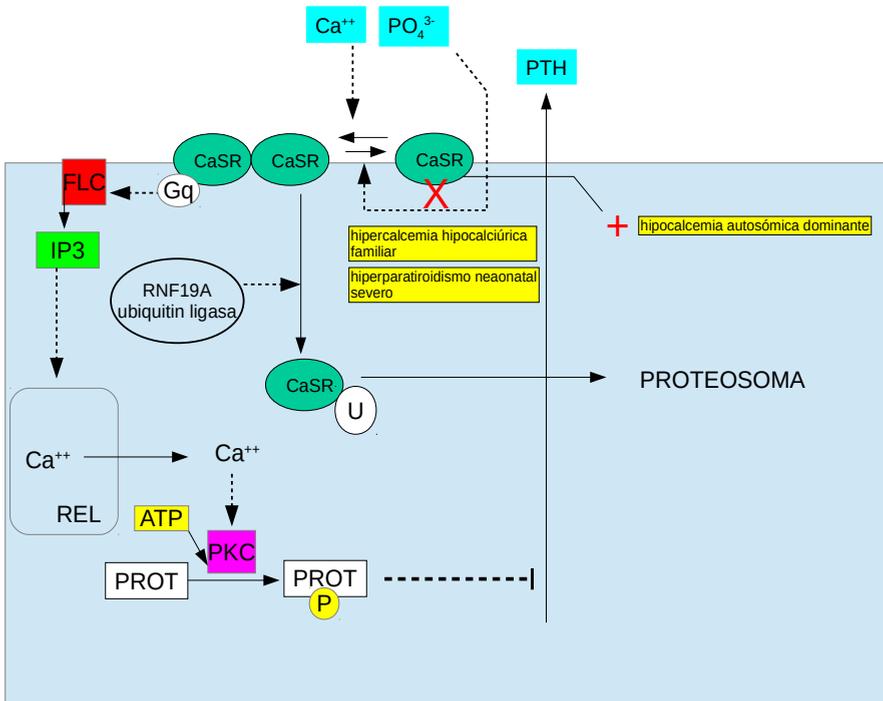


Figura 6.2. Mecanismo de control de la secreción de PTH por el receptor sensor de calcio (CaSR).

Algunas patologías asociadas a déficit en la función de proteínas involucradas pueden razonarse fácilmente. Entre otras, describimos déficit del CaSR en el cual obviamente no habrá respuestas a la hipercalcemia. Por lo tanto ante un aumento de calcio no existirá inhibición de la PTH, continuando su secreción aun en hipercalcemia. La PTH

HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

jugará su rol aumentando la calcemia aun más por aumento de la salida de calcio del hueso y aumento de la reabsorción renal y como consecuencia habrá menos excreción urinaria de calcio, por estas razones una de las patologías se conoce como Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar. Como consecuencia del descontrol por inactividad del CaSR, los niveles de PTH estarán aumentados y por esta razón otra patología se conoce como Hiperparatiroidismo Neonatal Severo.

Contrariamente, existen patologías en las cuales el receptor CaSR está activado aun en presencia de estímulos que lo inactivan, tendremos bajos niveles de PTH, los que podrán a su vez acompañarse de baja calcemia y elevada calciuria. Además, como la PTH estimula la excreción de fosfato por orina, aumentando la fosfaturia y disminuyendo la fosfatemia, si la PTH está disminuida se acompañará de elevada fosfatemia y baja fosfaturia. Una de las patologías asociadas a un CaSR activado es la Hipocalcemia Autosómica Dominante, cuyo nombre se fundamenta en los efectos de la hormona en estas circunstancias.

La PTH realiza su efecto sobre las células blanco a través de un receptor asociado a Gs, el receptor de PTH tipo 1 (PTH1R), Figura 6.3.

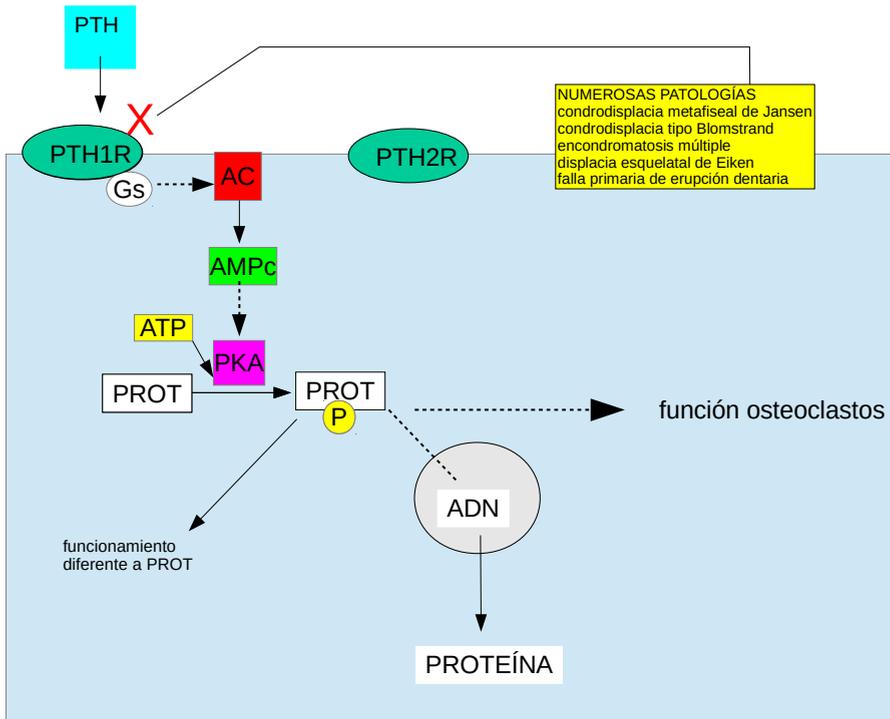


Figura 6.3. Mecanismo de acción de PTH.

La unión de PTH al receptor activa PKA que fosforilará proteínas existentes o a través de elementos de respuesta a la proteína de unión a AMPc modificará la expresión génica. A través de estos mecanismos básicamente aumenta la reabsorción tubular de calcio, activa de la enzima 1-hidroxilasa formadora de calcitriol y la aumenta la resorción ósea a través de los osteoclastos. Existe un receptor tipo 2, asociado a Gs, abundante en células del cerebro, páncreas y riñón. Su presencia en cerebro podría estar atribuyendo a la PTH alguna función como neurotransmisor. Numerosas patologías de origen genético se asocian a déficit del PTH1R.

La calcitonina se secreta ante hipercalcemia y sus efectos principales están orientados a disminuir la calcemia. Aumenta la excreción urinaria de calcio por inhibir la reabsorción tubular renal e inhibe la actividad osteoclástica disminuyendo así la resorción ósea y por ende la salida de calcio desde el tejido óseo al espacio extracelular. Los efectos de la calcitonina son llevados a cabo por la unión de CT al receptor de calcitonina (CT-R), dependiente de AMPc, Figura 6.4.

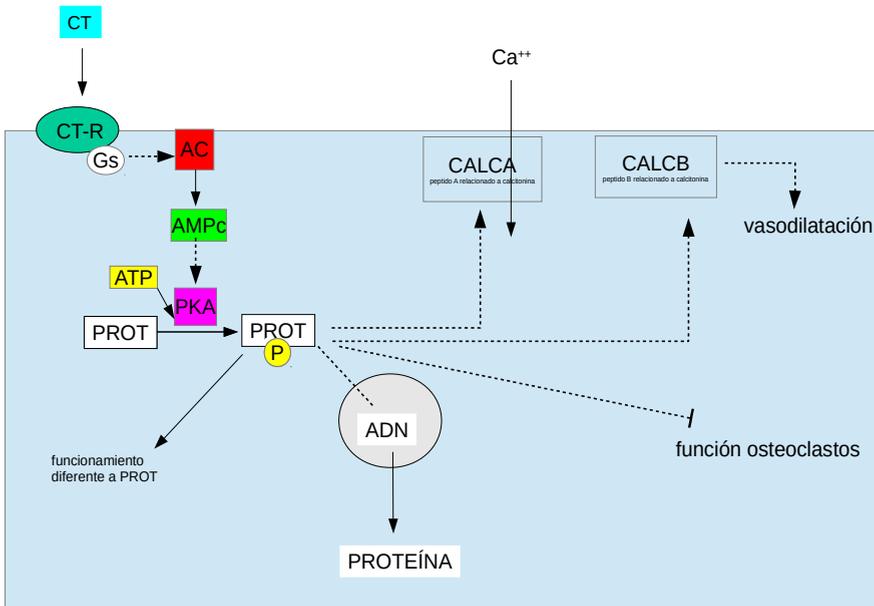


Figura 6.4. Mecanismo de acción de la calcitonina en los tejidos blanco.

La unión de calcitonina al receptor produce la activación de proteínas, entre ellas, el péptido A relacionado a la calcitonina (CALCA) que en presencia de calcitonina aumenta el ingreso de calcio a las células. Por otra parte, también aumenta la expresión del péptido B relacionado a la calcitonina (CALCB) que estimula la vasodilatación.

6.2. Control de la calcemia

6.2.1. Control del descenso de calcio sanguíneo

Ante un descenso de la calcemia (Figura 6.5) se produce un estímulo en la liberación de PTH la que tiene básicamente tres efectos:

- 1- Aumenta la reabsorción tubular renal de calcio, disminuyendo la calciuria por recuperación de calcio del ultrafiltrado renal.
- 2- Estimula la resorción ósea activando osteoclastos y de esta manera libera calcio del tejido óseo.
- 3- Estimula la enzima 1-hidroxilasa renal que transforma el 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol que estimulará la absorción de calcio, haciendo que este mecanismo sea más eficiente, aumentando el ingreso de calcio a la sangre y disminuyendo el calcio fecal.

La respuesta es un aumento de la calcemia respecto del valor que desencadenó el proceso.

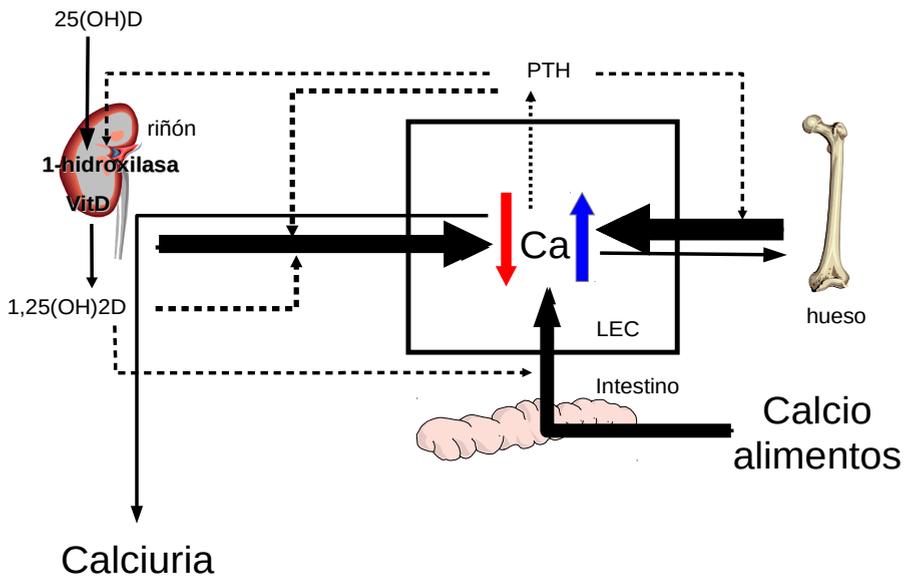


Figura 6.5. Mecanismos involucrados en el control de la calcemia durante hipocalcemia. Flechas indican procesos. Flechas gruesas indican aumento de los mismos. Líneas de punto con flecha indican estimulación del proceso. El proceso se desencadena por disminución de la calcemia y la respuesta será un aumento de la calcemia.

6.2.2. Control del aumento de calcio sanguíneo

En una situación de aumento de la concentración de calcio por encima del valor normal (Figura 6.6), se producirá inhibición de la secreción de PTH y un estímulo de la secreción de calcitonina. Esta actuará sobre los tejidos blanco disminuyendo la reabsorción tubular renal de calcio, aumentando la calciuria y permitiendo la pérdida de calcio sanguíneo. Por otro lado, producirá inhibición de la actividad de los osteoclastos y por ende de la resorción ósea.

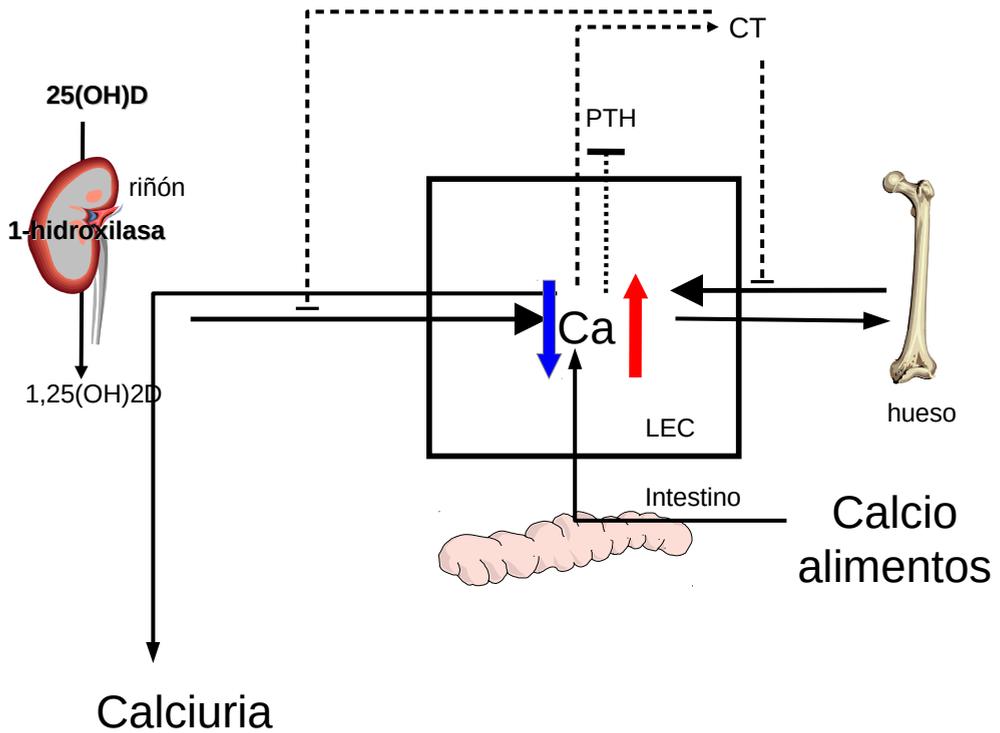


Figura 6.6. Mecanismos involucrados en el control de la calcemia durante hipercalcemia. Flechas indican procesos. Líneas de punto con flecha indican estimulación del proceso. El proceso se desencadena por aumento de la calcemia y la respuesta será una disminución de la calcemia.

6.3. Control de la reabsorción tubular de calcio

Como vimos en los apartados anteriores la disminución de la concentración de calcio sanguíneo es controlada por la PTH entre otros utilizando el aumento de la reabsorción tubular de calcio, Figura 6.7. La PTH tiene receptores en células del túbulo contorneado proximal donde al unirse produce un estímulo sobre los canales de

HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

calcio, favoreciendo la reabsorción del catión y el pasaje a sangre. En el proceso se activan el canal de calcio TRPV5, la proteína transportadora CBD28K, el intercambiador sodio calcio (NCX) y la bomba de calcio. El calcitriol también estimula estos procesos aumentando la expresión de proteínas de transporte de calcio y produciendo hiperpolarización de la membrana por apertura de canales de cloruro. La hiperpolarización estimula los sistemas de extrusión de calcio desde el citoplasma a la sangre. El canal TRPV5 además de calcio puede transportar otros iones que podrían inhibir competitivamente el pasaje.

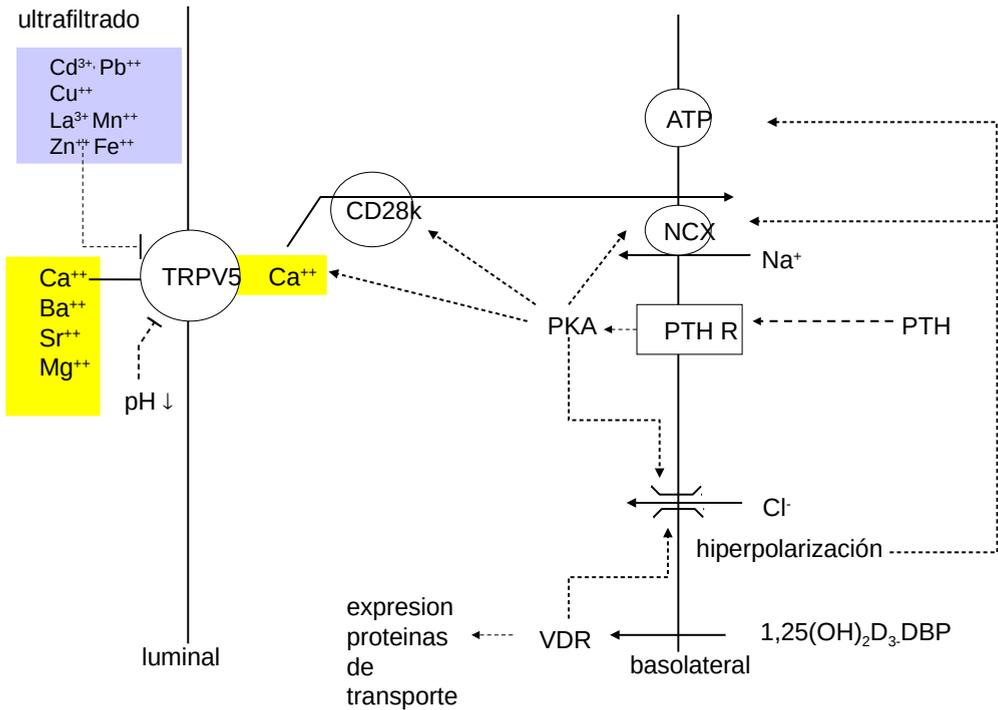


Figura 6.7. Mecanismo de reabsorción tubular de calcio.

Analizaremos brevemente por conveniencia en este punto, la reabsorción renal de magnesio, Figura 6.8. El magnesio del ultrafiltrado renal puede ser reabsorbido en el túbulo contorneado proximal a través de canales de magnesio por difusión facilitada. El magnesio es transportado desde la membrana apical a la basal por proteínas de la familia de la calbindinas y luego es extruído activamente hacia la sangre por contratransporte con sodio y por una bomba de calcio. Todos estos procesos son estimulados por parathormona. Por su parte el calcitriol y la aldosterona estimulan la expresión de proteínas involucradas en el transporte. En el túbulo renal se expresa el

CaSR que es activado por magnesio produciendo inhibición del proceso de transporte.

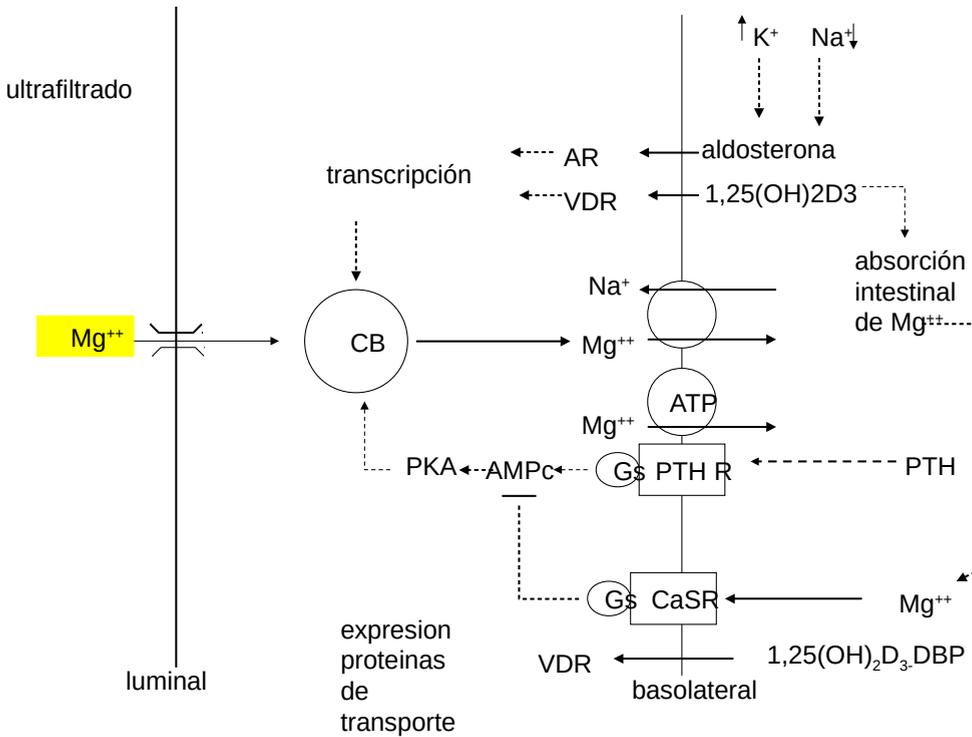


Figura 6.8. Reabsorción tubular de magnesio.

6.4. Control del aumento de la concentración sanguínea de fosfato

Ante un aumento de la fosfatemia se inactiva el CaSR y por ende aumenta la secreción de PTH. Esta actúa sobre los túbulos renales inhibiendo el proceso de reabsorción renal y por ende aumenta la fosfatemia que repercutirá en descenso de la fosfatemia. Por otro lado, la fosfatemia aumentada inhibe la 1-hidroxilasa impidiendo su activación por PTH. Como consecuencia, los niveles de calcitriol no aumentarán y no podrá esta hormona activar la absorción intestinal ni la reabsorción tubular de fosfato, que jugaría en sentido inverso a lo necesario, aumentando la fosfatemia. Por otro lado, la hiperfosfatemia aumenta la liberación de hormonas conocidas como fosfatoninas, entre las que se halla el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) que junto con otras fosfatoninas inhiben la reabsorción tubular de fosfato sumando su efecto al de la parathormona. Además, estos factores inhiben la 1-hidroxilasa renal impidiendo el aumento del calcitriol. El resultado de todas estas acciones será la mayor excreción de fosfato por orina y la disminución de la fosfatemia.

Podemos analizar algunas patologías relacionadas al déficit de FGF23, que se caracterizaría por falla en el freno a la reabsorción tubular de fosfato y como consecuencia habría una mayor reabsorción de fosfato con hipofosfatemia e hiperfosfatemia. De allí el nombre de una de las patologías, Hiperfosfatemia Familiar. En casos que el FGF23 se hallará siempre activado, se produciría un freno constante a la reabsorción renal y por ende un aumento de la excreción urinaria con disminución de la fosfatemia, de allí el nombre de la patología asociada a una mutación activante de FGF23: Raquitismo con Hipofosfatemia.

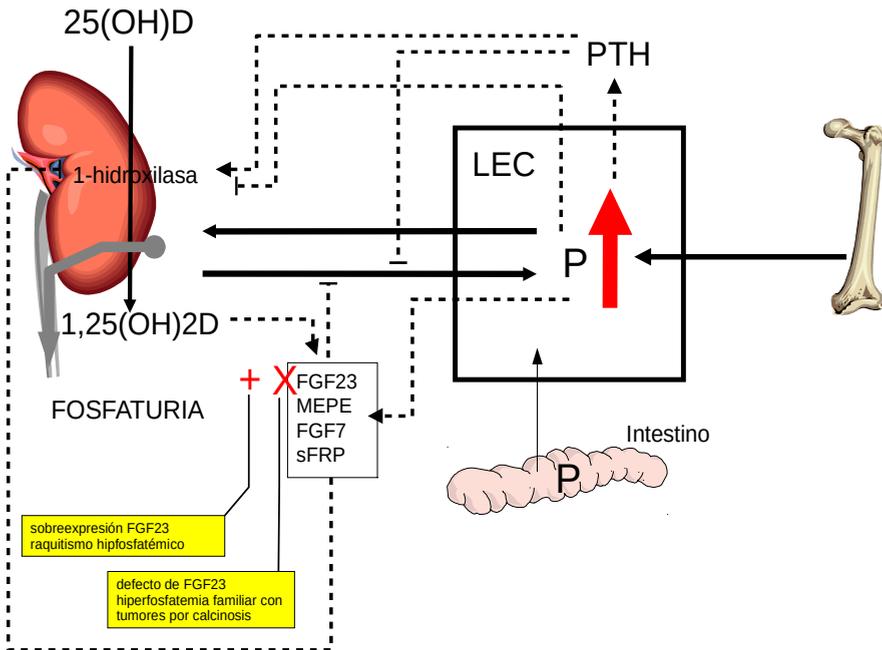


Figura 6.9. Respuesta a un aumento de la fosfatemia. Flechas indican procesos. Líneas de punto con flecha indican estimulación del proceso. El proceso se desencadena por aumento de la fosfatemia.

6.4.1. Control de la disminución de la fosfatemia

Ante una disminución de la fosfatemia se activará el CaSR y disminuirá la secreción de PTH, desapareciendo la inhibición de la reabsorción renal, por lo que se comenzará a recuperar más fosfato por vía renal, repercutiendo en un aumento de la fosfatemia y disminución de la fosfatemia, Figura 6.10. Por otro lado, al bajar la fosfatemia, no se estimulan las fosfatoninas que aumentaban la excreción urinaria de fosfato y no se inhibirá la 1-hidroxilasa que, aunque no está activada por la PTH no sufrirá la

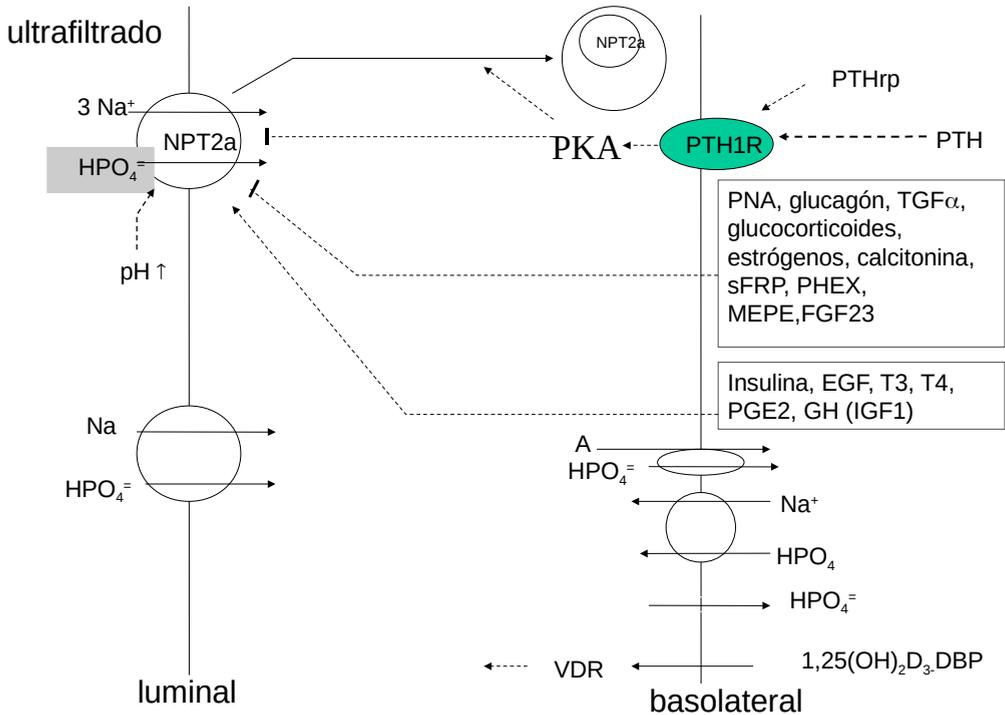


Figura 6.11. Mecanismo de acción de PTH, fosfatonina y calcitriol en la reabsorción tubular renal de fosfato.

6.6. Vitamina D

La vitamina D puede ser aportada por los alimentos y formarse en la piel por acción de los rayos ultravioleta sobre el 7-dehidrocolesterol. Independientemente del origen, la vitamina D pasa a sangre donde es transportada por la proteína transportadora de vitamina (DBP), Figura 6.12. La vitamina D es hidroxilada en hígado a 25-hidroxivitamina D por la enzima 25-hidroxilasa, enzima no controlada por parathormona. Posteriormente la 25-hidroxivitamina D es hidroxilada en posición 1 por acción de 1-hidroxilasa renal, activada por PTH e inhibida por fosfato y por fosfatoninas. Como consecuencia se forma 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol. El calcitriol hace sus efectos a nivel de los tejidos a través de receptores nucleares de vitamina D (VDR), los que se hallan inactivos por unión a proteínas del shock térmico (Hsp). Al llegar el calcitriol el VDR se libera de Hsp y se heterodimeriza con el receptor de retinoide X (RXR) y se une a elementos de respuesta a vitamina D (DRE) activando o inhibiendo genes necesarios para la respuesta celular.

HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

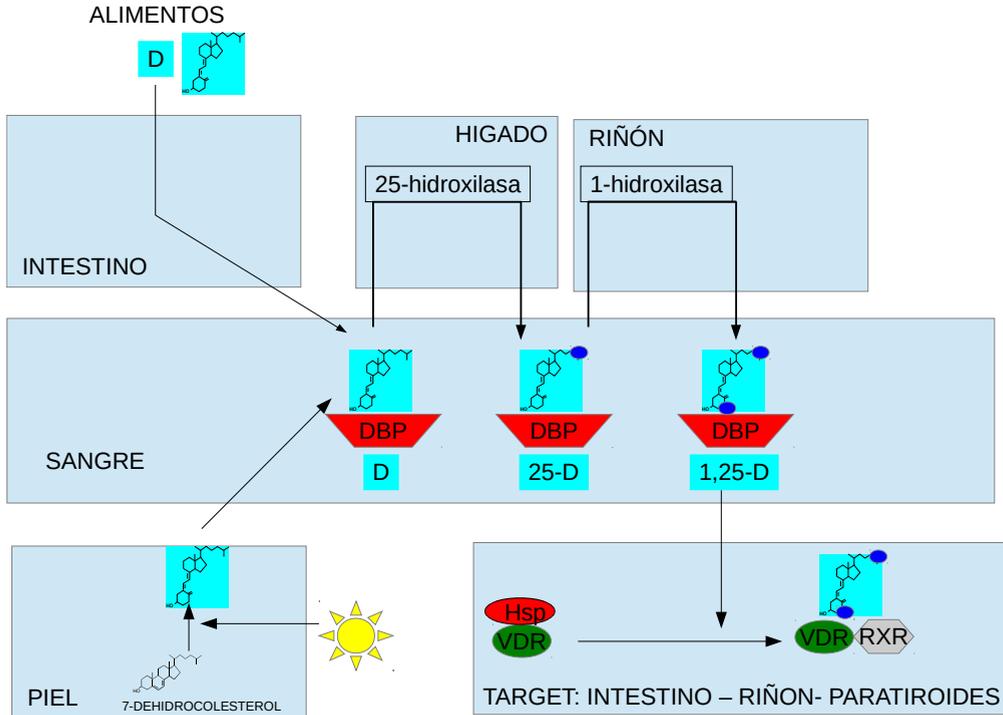


Figura 6.12. Resumen de la producción y activación de la vitamina D (D) y su efecto en tejidos blanco. 25-D: 25-hidroxitamina D, 1,25-D: calcitriol, VDR: receptor de vitamina D. DBP: proteína transportadora de vitamina D.

La Figura 6.13 muestra la síntesis de vitamina D a partir de su precursor el colesterol y 7-dehidrocolesterol por acción de la radiación ultravioleta. Luego la vitamina D₃ o colecalciferol se hidroxilará en el hígado por acción de la 25-hidroxilasa, proceso que también ocurre sobre el ergocalciferol o vitamina D₂ proveniente de los alimentos y de origen vegetal. La vitamina D₂ y D₃ tienen el mismo defecto. El 25-hidroxitamina D₂ o ₃ se hidroxilará en riñón por acción de la enzima 1-hidroxilasa, pero esta reacción como vimos está controlada por los niveles de PTH, fosfatonas y fosfato de manera directa e indirectamente por lo niveles de calcio. Si se forma el calcitriol este es quien tiene el efecto a nivel de tejidos blanco. El calcitriol se puede inactivar en el riñón por acción de la 24-hidroxilasa formando 1,24,25 trihidroxivitamina D. Existen otros mecanismos de inactivación que pueden transformar el 25-hidroxitamina D o el calcitriol en ácido calcitroico.

Diversas patologías se asocian con la producción y acción de calcitriol y se conocen como Raquitismo. Esta patología puede ser de tipo 1 A o B dependiendo si hay un déficit de 25-hidroxilasa o de 1-hidroxilasa. Por otra parte, si no está afectada la

HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

síntesis, pero hay mutaciones a nivel del VDR, tenemos el Raquitismo tipo 2 A o B. También hay patologías asociadas a déficit de la enzima 24-hidroxilasa, inactivante del calcitriol, que conducirá a hipercalcemia por aumento de la vida media del calcitriol, de allí el nombre de Hipercalcemia Infantil. Se pueden asociar disfunciones de la acción de vitamina D por falta de formación en la piel, que puede ser ocasionada por falta de luz solar como consecuencia de la estación, la ropa o las costumbres. También afecta la formación el nivel de melanina en la piel y el uso de cremas con elevado factor de protección solar.

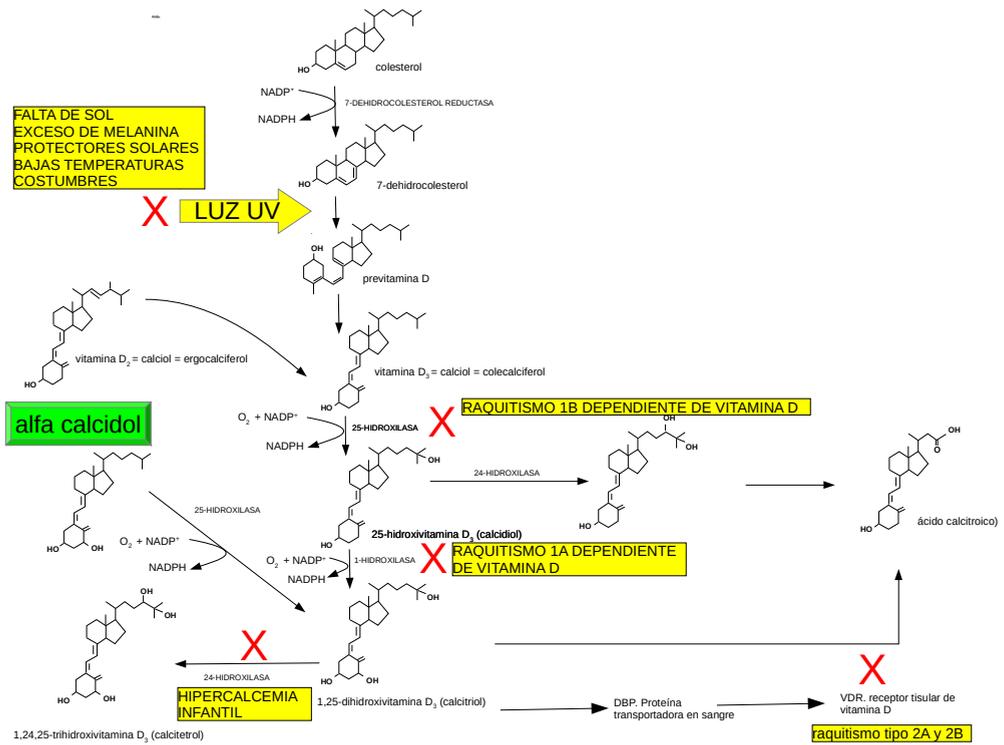


Figura 6.13. Enzimas involucradas en la activación e inactivación de la vitamina D. En recuadros se indican patologías asociadas y sustancias con acción farmacológica.

La vitamina D controla básicamente el mecanismo de absorción de calcio a nivel intestinal. La absorción de calcio tiene dos mecanismos muy estudiados, Figura 6.14: 1- Transcelular que ocurre a través del enterocito y que involucra varias proteínas: canal de calcio (CaT1), proteína transportadora desde apical a basal (CBD9K) y dos transportadores que sacan calcio hacia la sangre. Un contratransportador con sodio (NCX) y una bomba de calcio (PMCA). Todas estas proteínas son estimuladas por la presencia de calcitriol que se une a VDR del enterocito. Este mecanismo es activo a bajas concentraciones calcio luminal y es inhibido por venenos metabólicos

HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

necesaria para afrontar las fuerzas más grandes aplicadas sobre el hueso. Por otra parte, si el hueso sufriera una fractura, la interrupción de la red de osteocitos determinará que estos comiencen a producir RANKL, que se unirá al receptor RANK de preosteoclastos formando osteoclasto y produciendo la resorción del hueso dañado. Simultáneamente con esto se liberan citoquinas como el TGFbeta que atrae osteoblastos que formarán hueso nuevo en el sitio de la lesión.

La PTH utiliza este mecanismo para la activación de los osteoclastos durante la disminución de la calcemia y los estrógenos inhiben al RANKL, ya que producen osteoprotegerina, evitando la activación del osteoclasto y la resorción ósea.

La insulina y la hormona del crecimiento tienen acción estimulando la formación ósea por favorecer la formación de IGF-1 que estimula el crecimiento óseo.

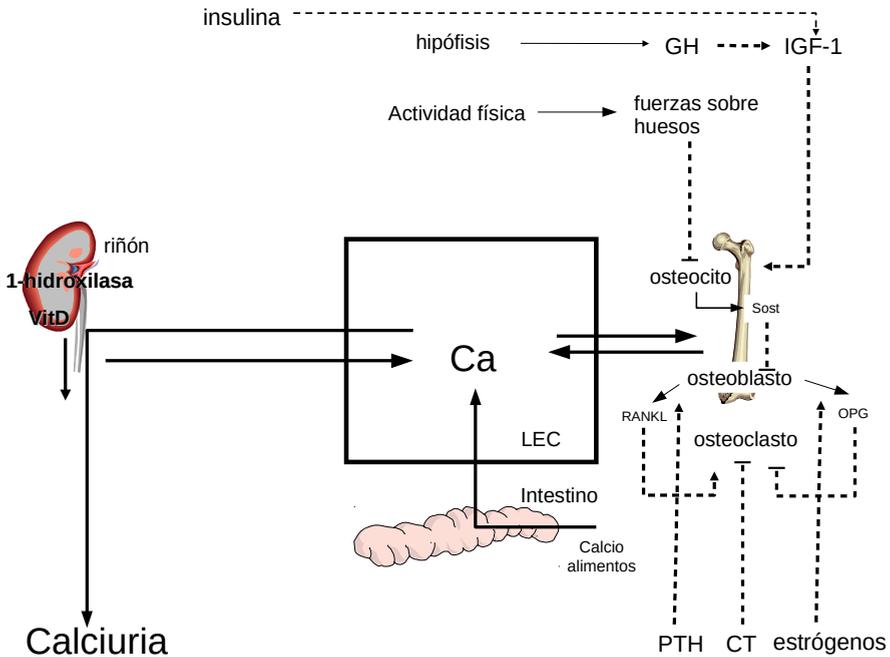


Figura 6.15. Regulación de la estructura ósea por PTH, insulina, CT, estrógenos y GH.

En la Figura 6.16 se muestra el complejo mecanismo de remodelado óseo. El mismo se puede poner en marcha para controlar los valores de calcio y fosfato plasmático o para adaptar la estructura ósea a las fuerzas recibidas. La PTH tiene receptores en osteoblastos, los que producen RANKL y OPG. El RANKL estimula la diferenciación

HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

de células que expresan los receptores RANK y TLR, hacia la progenie de osteoclastos, que se adhieren al tejido óseo produciendo la resorción de la matriz ósea. Durante este proceso formarán una cavidad en el hueso liberando minerales y péptidos. Entre ellos se elimina TGFbeta que estimula a los osteoblastos a la formación de matriz ósea. Por lo tanto, un aumento de la resorción será acompañado por un aumento de la formación ósea. Ante hipocalcemia se activa este mecanismo por medio de la PTH/RANKL y durante el aumento de la calcemia se frena la resorción por aumento de la apoptosis de osteoclastos inducida por CT sobre receptores CT-R en la membrana del osteoclasto.

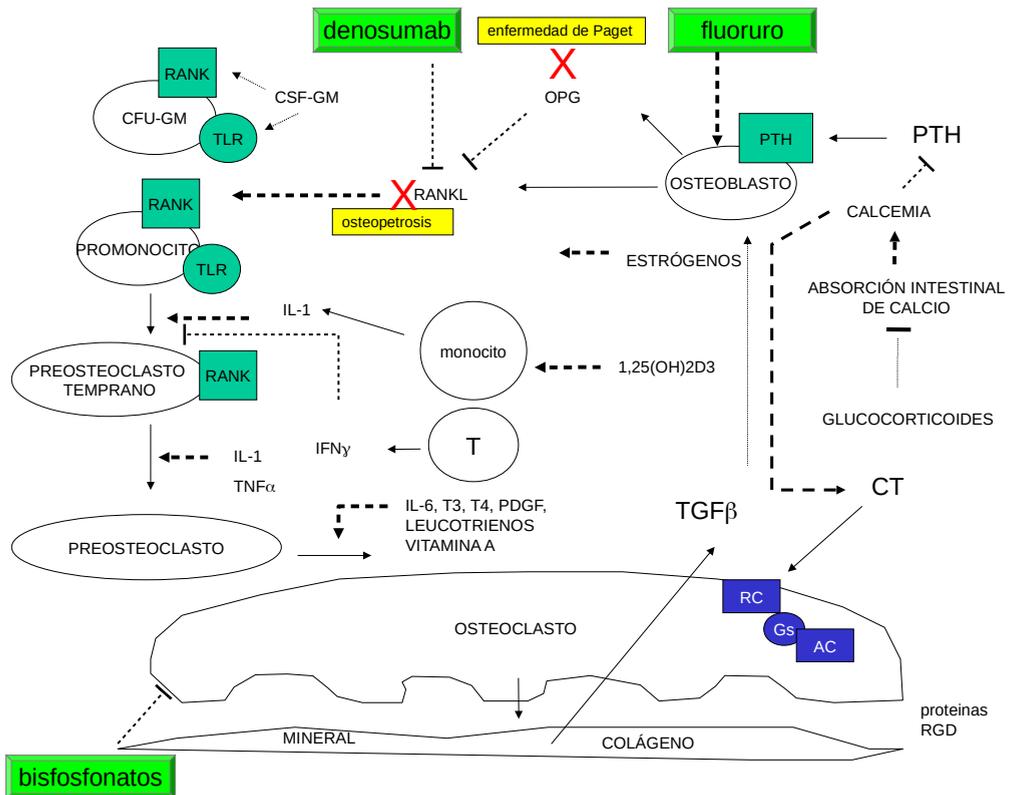


Figura 6.16. Integración y farmacología aplicada al remodelado óseo.

En la osteoporosis existe un aumento del remodelado que conduce a la pérdida de tejido óseo. La farmacología tiende a frenar la resorción, como lo hacen los bisfosfonatos que inhiben al osteoclasto o el denosumab que inhibe el RANKL. Otras drogas como el fluoruro tienen efecto anabólico sobre el osteoblasto y aumentan la formación. Aunque su efecto parece adecuado, el fluoruro produce inflamación a nivel

HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

óseo por aumento de las especies reactivas del oxígeno, conduciendo a corto plazo a un hueso débil de mala calidad.

El déficit genético de RANKL impedirá la resorción ósea dando un hueso muy denso y mineralizado en una patología conocida como Osteopetrosis. Por otra parte, un déficit de OPG producirá aumento de la acción de RANKL aumentando la actividad de los osteoclastos, con un aumento del remodelado. Tal es el caso en la Enfermedad de Paget.

7. HORMONAS PANCREÁTICAS

El páncreas es una glándula con dos funciones: secreción externa e interna. La secreción externa está compuesta básicamente por enzimas con función digestiva. Por su parte la secreción interna es realizada por los islotes de Langerhans y está compuesta básicamente por la insulina y el glucagón. Si bien los efectos de ambas hormonas son muy variados, ambas juegan un rol crucial en el control de metabolismo de los lípidos, glúcidos y aminoácidos.



Ambas hormonas son proteínas, sintetizadas en forma de precursores, secretadas a la sangre y transportadas por ésta sin necesidad de proteínas específicas de transporte y ejercen su efecto a nivel de los tejidos blanco a través de receptores de membrana

7.1. Estructura de insulina y glucagón

La insulina (INS) es sintetizada en forma de un precursor llamado preproinsulina del que se eliminan sucesivamente un péptido señal para dar origen a la proinsulina y luego a esta se le elimina un fragmento conocido como péptido C, para dar origen a la insulina, formada por dos cadenas unidas por dos puentes disulfuro, Figura 7.1.

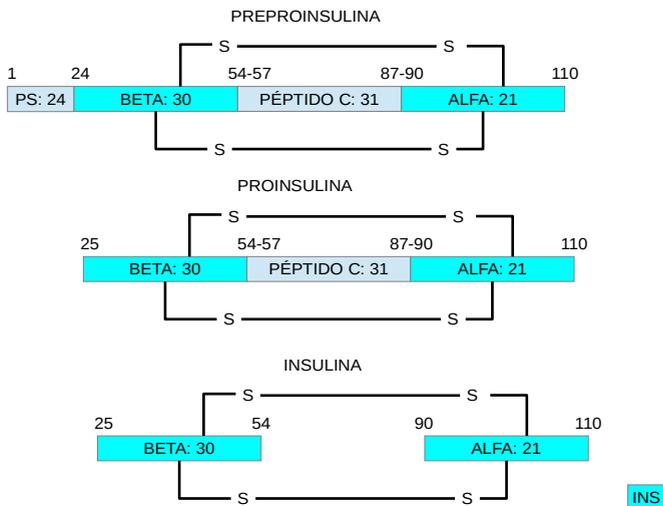


Figura 7.1. Estructura de la insulina y sus precursores. Los números sobre las barras indican los aminoácidos de inicio y fin del segmento. S representa el azufre de los puentes disulfuro.

La síntesis de insulina es realizada casi exclusivamente en células beta de los islotes de Langerhans. La cadena alfa tiene 21 aminoácidos y la cadena beta 30 aminoácidos, con un peso molecular total aproximado de 6 KDa.

El glucagón (GCG) es también sintetizado como un precursor, el proglucagón casi exclusivamente en células alfa de los islotes de Langerhans y en células del intestino delgado. A diferencia de la preproinsulina, que hasta el momento se conoce a la insulina como su único derivado, el proglucagón tiene varias estructuras polipeptídicas con actividad hormonal además del glucagón, como son la glicentina, oxintomodulina y el GPL-1 (péptido similar al glucagón). Otros péptidos de función poco conocida forman también parte del proglucagón, Figura 7.2.

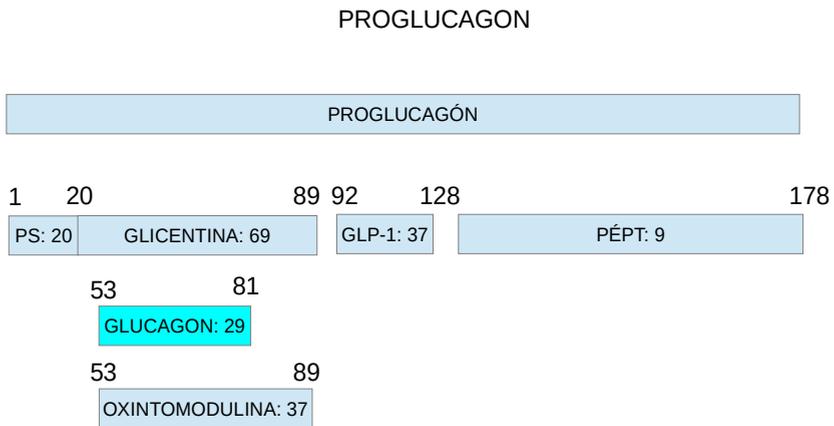


Figura 7.2. Estructura del glucagón, su precursor y otras proteínas derivadas. Los números sobre las barras indican los aminoácidos de inicio y fin del segmento.

7.2. Transportadores de glucosa

La comprensión del efecto de la insulina y glucagón sobre el metabolismo de los glúcidos requiere recordar los diferentes tipos de transportadores de glucosa que existen en las membranas plasmáticas de las células del organismo humano. En principio existen dos tipos:

1- Difusión facilitada, conocidos como GLUT. Existen diferentes isoformas de estos transportadores que difieren en su estructura primaria, la afinidad por la glucosa y la ubicación celular. Se clasifican como:

GLUT1: ubicados en glóbulos rojos, fibroblastos y en endotelio vascular con un valor de K_M por la glucosa de 25 mM. Como la glucemia normal oscila alrededor de 5 mM (90 mg/dl), es evidente que este transportador tendrá poca actividad con glucemia

normal ya que el K_M supera 5 veces dicho valor.

GLUT 2: se halla en membrana basolateral del enterocito, hígado, túbulo contorneado proximal renal y células beta de islotes de Langerhans. Su K_M es 5 mM, por lo que a valores de glucemia normal su actividad es el 50% de su valor máximo.

GLU3: se hallan en sistema nervioso y tienen un K_M 1 mM que garantiza que las células tengan provisión de glucosa aun con valores bajos de glucemia.

GLUT4: se hallan básicamente en músculo estriado esquelético y cardíaco y en adipocito. Son dependientes de la concentración de insulina, aumentando su expresión y activándose el transporte al aumentar la concentración de la hormona.

2- Cotransporte con sodio conocidos como SGLT. Existen dos tipos siendo el SGLT1 el de mayor afinidad. Se hallan en membrana apical del enterocito y cumplen un rol muy importante en la absorción de glucosa luego de las comidas.

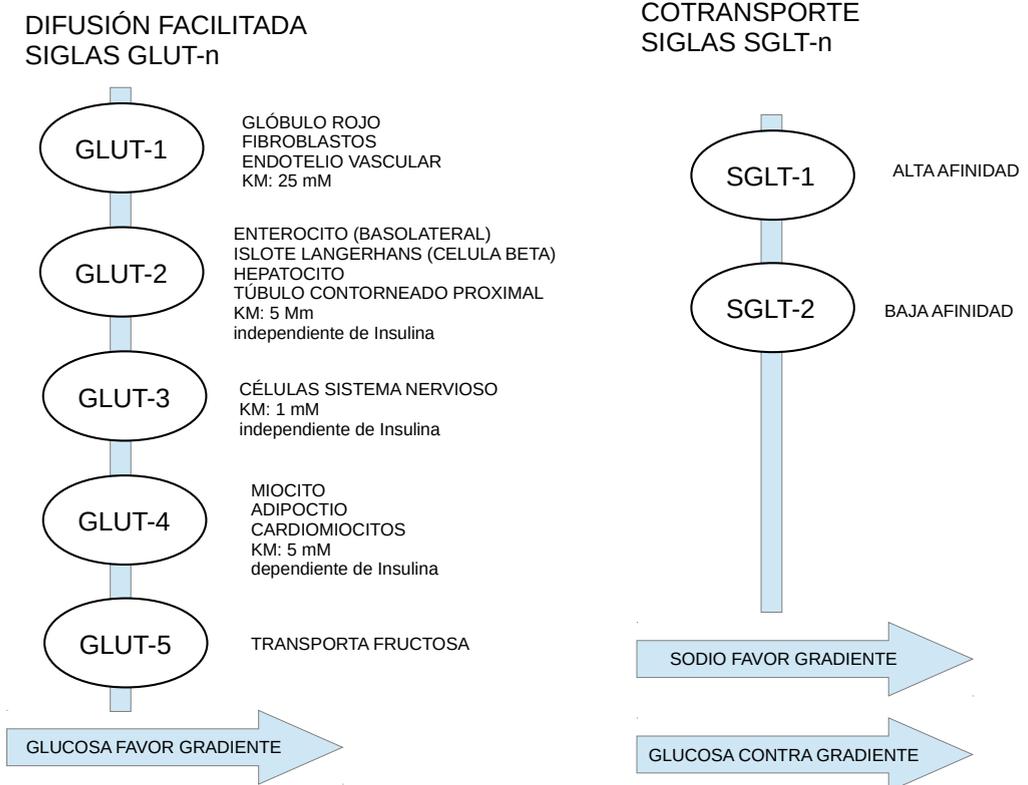


Figura 7.3. Mecanismos de transporte de glucosa a través de las membranas.

7.3. Mecanismo de secreción de insulina

La secreción de insulina tiene dos fases, una fase rápida de corta duración (5 min) y una prolongada y sostenida, Figura 7.4. La secreción de insulina se produce en primer lugar por volcado al espacio extracelular de insulina empaquetada en gránulos junto con el péptido C. Esta secreción es estimulada por el aumento del calcio citosólico. El aumento del calcio se produce por apertura de canales de calcio sensibles al voltaje, el que se modifica por hipopolarización por cierre de canales de potasio sensibles al ATP.

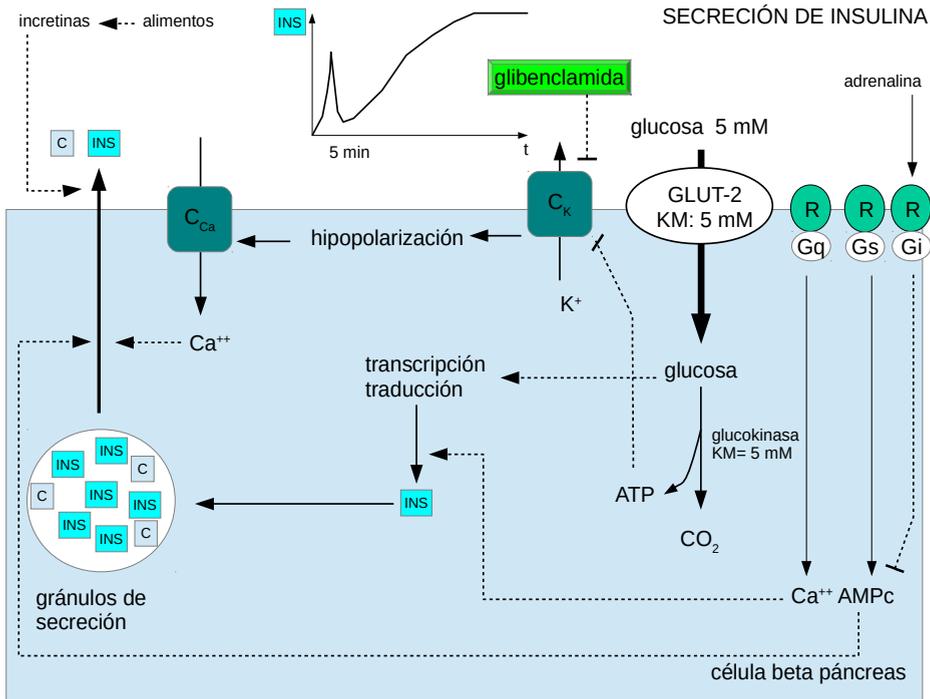


Figura 7.4. Mecanismo de secreción de insulina (INS). Se indican canales de calcio y potasio (C_{Ca} - C_k) y la acción de drogas como la glibenclamida.

Durante la hiperglucemia, en la célula beta que tiene transportadores de glucosa GLUT2 con un K_M de 5 mM, aumenta notablemente el ingreso de glucosa a la célula. Como consecuencia aumenta el metabolismo de la glucosa y los niveles de ATP que producen la inhibición del canal antes mencionado. Algunas drogas que estimulan la producción de insulina como la glibenclamida también inhiben el canal de potasio, produciendo un efecto similar a la hiperglucemia y por ende son utilizados como hipoglucemiantes por su capacidad de producir aumento de la secreción de insulina. El

mayor ingreso de glucosa, indirectamente estimula la síntesis de insulina, fenómeno que también es mediado por calcio generado por el mecanismo descrito o bien por agonistas que activan los receptores asociados a fosfolipasa C-inositol trifosfato y calcio. Los agonistas que actúan sobre receptores asociados a adenilato ciclase también tienen efecto estimulador de la secreción. Contrariamente, la adrenalina que actúa sobre receptores alfa 2 inhibe la secreción de insulina por disminuir los niveles de AMPc.

7.4. El receptor de insulina

El receptor de insulina es un receptor de tirosinquinasa intrínseca y como tal actúa como dímero. Cada subunidad es una cadena polipeptídica de 1382 aminoácidos, que sufre un corte formando dos cadenas: la alfa que queda en el espacio extracelular y es la que interactúa con la insulina y la beta que tiene tres dominios: extracelular, transmembrana e intracelular, que posee actividad de tirosin quinasa, Figura 7.5. Al interactuar la insulina con el receptor se produce la autofosforilación en varios residuos de tirosina (Tyr) los que activan ciertas proteínas como el sustrato del receptor de insulina (IRS) y otras proteínas como SHC, STAT y SOCS. Estas tienen acciones corriente abajo, activando la enzima fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K) que fosforila a la proteína quinasa B (PKB) también conocida como akt, que estimulará la acción de mTORC1 que desencadena por un lado procesos de síntesis proteica y modulación del metabolismo integrado y por otro activa a la proteína GRB10 que inhibe la acción del receptor sobre las proteínas IRS y STAT entre otras, poniendo freno a la hiperfunción del receptor. Simultáneamente GRB10 es capaz de activar a la proteína NEDD4 que cataliza la ubiquitinación del receptor y su degradación en proteosomas, poniendo también un límite a la acción de receptor activado por la insulina. Por otro lado IRS activa la interacción entre GRB2 y Sos y como consecuencia se activa una cascada que conduce al reemplazo de GDP por GTP en la proteína Ras, la que activará la cascada formada por las quinastas: Raf, MEK y ERK aumentando la acción de factores transcripcionales que inducirán la síntesis de proteínas.

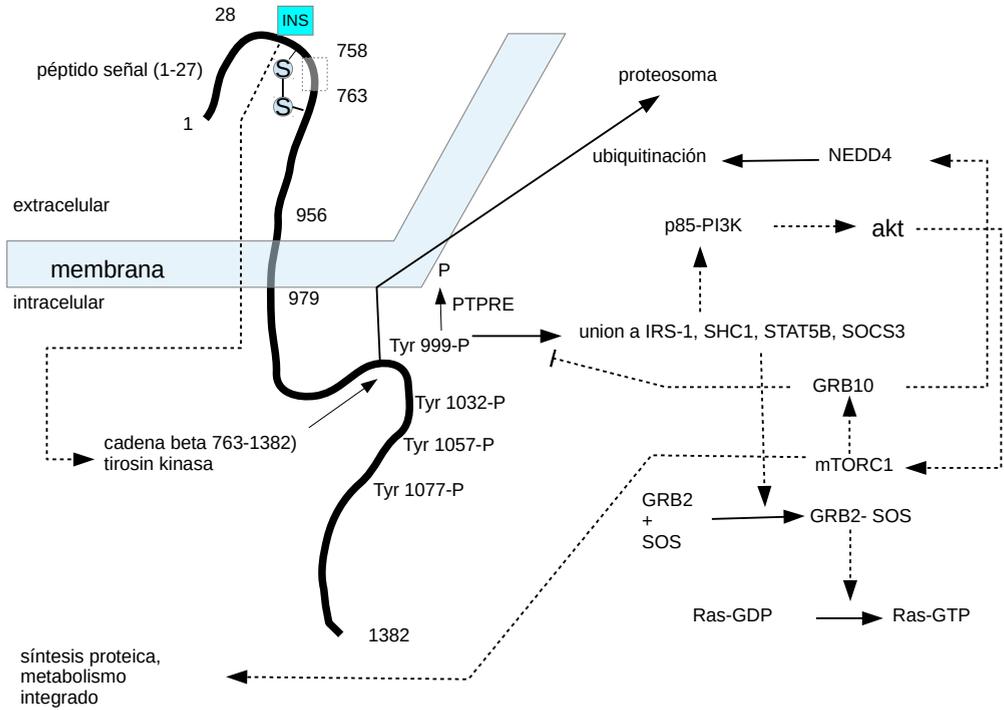


Figura 7.5. Estructura de una subunidad del receptor de insulina. Explicaciones y abreviaturas en el texto.

Como detallamos, la unión de insulina conduce a la activación de una secuencia de proteínas que podemos expresar como IRS-PI3K-PKB. La PKB tendrá diversos efectos sobre diversos procesos celulares que predominarán en ciertos tejidos, pero se hallan todos representados en la Figura 7.6.

En células precursoras de adipocitos produce la fosforilación de FOXO y de esta manera libera la inhibición producida por FOXO desfosforilado sobre el factor transcripcional PPAR γ , factor que estimula la diferenciación de adipocitos.

En músculo estriado y en hepatocito aumenta la formación de glucógeno. Por un lado produce la fosforilación y exposición en la membrana de los receptores GLUT4 (en músculo) que aumentan la entrada de glucosa y por otro lado estimula la acción de la glucógeno sintetasa e inhibe a la fosforilasa. La glucógeno sintetasa se estimula en resumen por dos mecanismos, por un lado inhibe la glucógeno sintetasa quinasa 3 (GSK3) por fosforilación, siendo que GSK3 desfosforilada actuaba fosforilando a la glucógeno sintetasa e inactivándola. Por otro lado fosforila e inactiva el inhibidor inh2, proteína que inactiva a la fosfatasa PP2 que ahora podrá desfosforilar a la

glucógeno sintetasa. Ambas acciones tienden a poner a la glucógeno sintetasa en su forma desfosforilada activa, y por ende formar glucógeno. Por otro lado el glucógeno no se degrada ya que la glucógeno fosforilasa se halla inhibida debido a que PKB activa la fosfodiesterasa (FD) que al transformar el AMPc en AMP impide la activación de la PKA que activa a la fosforilasa quinasa, que es la enzima que al fosforilar a la glucógeno fosforilasa, comienza a degradar glucógeno. Consecuencia de este complejo mecanismo es la acumulación de glucógeno durante la hiperglucemia e hiperinsulinemia.

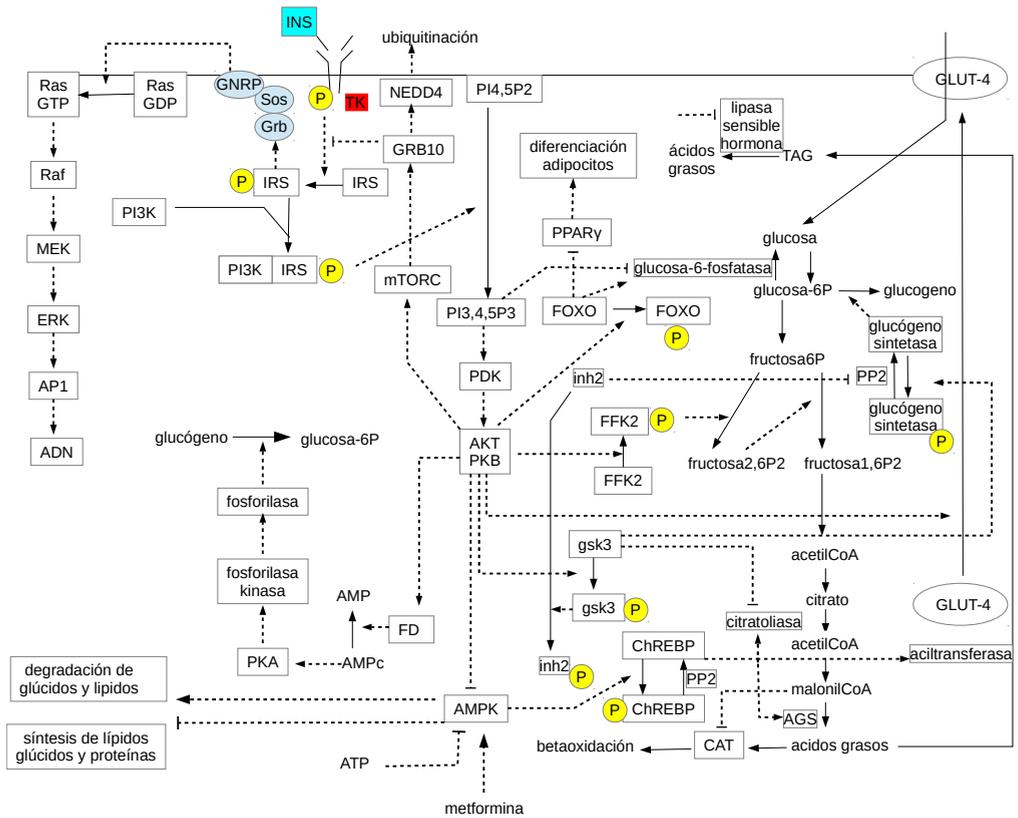


Figura 7.6. Mecanismo de acción de la insulina en tejidos blanco y patologías asociadas a mal funcionamiento de proteínas involucradas.

Sobre la conversión de carbohidratos en lípidos, fundamentalmente en tejido adiposo y hepatocito, PKB produce la inhibición de la quinasa dependiente de AMP (AMPK),

enzima que fosforila e inactiva a la proteína ligadora al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP). Al hallarse desfosforilado ChREBP es capaz de activar la transcripción de enzimas relacionadas al transporte de acetyl-CoA y la síntesis de ácidos grasos como son las enzimas: citrato liasa, ácido graso sintetasa y glicerol-3-fosfato acil-CoA acil transferasa (aciltransferasa). De esta manera aumenta la síntesis de ácidos grasos y de triacilgliceroles. Simultáneamente el aumento de malonil-CoA inhibe el ingreso de ácidos grasos a la mitocondria y su posible oxidación en la beta oxidación, inhibiendo el transportador de ácidos grasos con carnitina. La enzima AMPK es una enzima que se une a ATP quien la inhibe. La disminución de ATP activa la enzima fosforilando blancos moleculares que activan los procesos de degradación de glúcidos y lípidos, con el fin de obtener energía y acumular ATP. Contrariamente, el aumento de ATP, inhibe AMPK, quien inhibe los procesos de síntesis de proteínas, glúcidos y lípidos. La metformina, hipoglucemiante oral utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus activa la AMPK, activando así el consumo de glucosa, entre otros sustratos.

La insulina como sabemos inhibe la gluconeogénesis y activa la glucólisis, rutas coincidentes con la acción demandada a la insulina que es el descenso de la glucemia. Por un lado aumenta la glucólisis estimulando la fosfofructoquinasa-1. Esta enzima se activa por el regulador fructosa-2,6-bisfosfato que se forma por acción de la enzima fosfofructoquinasa-2 (FFK-2). La fructosa-2,6-bisfosfato también actúa inhibiendo la gluconeogénesis por inhibir la fructosa bisfosfatasa. Una inhibición adicional se produce por la PI3K sobre la glucosa-6-fosfatasa, enzima que permite la liberación de glucosa a la sangre

La Figura 7.7 muestra un esquema con las vías metabólicas activadas e inhibidas en presencia de insulina.

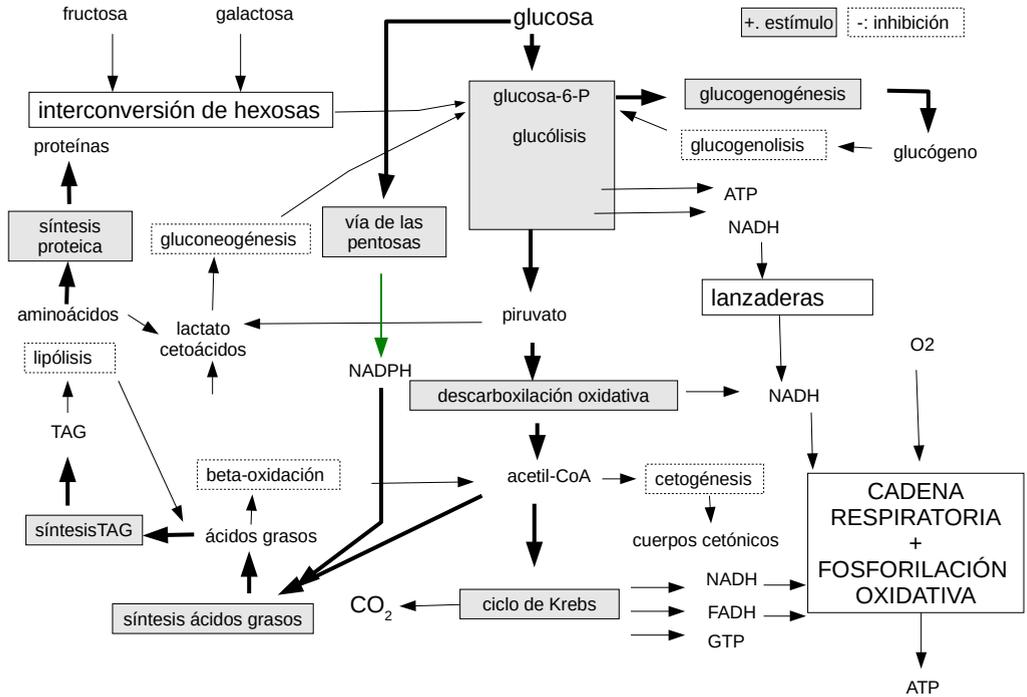


Figura 7.7. Vías metabólicas activadas (en gris) e inhibidas (en recuadro de líneas de puntos) por acción de la insulina.

El efecto de la insulina se basa en activar las vías que consumen glucosa y la transforman en reservas de estructura glucídica (glucógeno) o lipídica (triacilgliceroles). Por esta razón se halla activada la glucólisis y la descarboxilación oxidativa que generan acetil-CoA, aunque parte de este puede ser oxidado en el ciclo de Krebs, gran parte se deriva hacia la formación de ácidos grasos favorecido por la mayor expresión de enzimas activadas por ChREBP y por la disponibilidad de NADPH provisto por la vía de las pentosas y necesario para la síntesis de ácidos grasos. Estos últimos son utilizados para formar triacilgliceroles, favorecida por la disponibilidad de ácidos grasos y de glicerol fosfato que se obtiene de intermediarios de la glucólisis. La síntesis de glucógeno está activada por la gran disponibilidad de glucosa y la activación de la glucógeno sintetasa antes descrita. Contrariamente están inhibidas las vías que producen glucosa, principalmente la gluconeogénesis y glucogenólisis.

7.5. Diabetes Mellitus

La falta de insulina produce una patología conocida como Diabetes mellitus tipo I o insulino dependiente. En esta patología disminuye la producción de insulina, siendo en muchos casos la causa la presencia de autoanticuerpos contra las células beta pancreáticas. Esta patología se puede tratar con administración de insulina exógena que hasta el momento se hace por vía subcutánea o endovenosa, debido a que la administración oral es aún inapropiada porque la insulina al tener estructura polipeptídica es degradada por las enzimas digestivas. Sin embargo se han realizado grandes avances en el desarrollo de formas farmacéuticas que permitan utilizar esta vía de administración.

En la diabetes las complicaciones son de diversos tipos en general causados por el estrés oxidativo y por la glicosilación de proteínas que torna inapropiadas a las estructuras para cumplir su función. El estrés oxidativo puede explicarse en parte por el aumento de la formación de sorbitol a partir de glucosa, ya que esta no puede metabolizarse por la vía glucolítica de manera normal por la falta de insulina, Figura 7.8. El pasaje de glucosa a sorbitol se realiza por la enzima aldehído reductasa que consume NADPH y aquí está el origen del problema. Al consumirse el NADPH, no se puede reducir el glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) por acción de la enzima glutatión reductasa y la menor cantidad de GSH determina que el peróxido de hidrógeno se transforme en radical oxhidrilo, que es la principal especie reactiva de oxígeno y produce peroxidación de los lípidos y alteraciones de proteínas y el ADN. El sorbitol formado sigue su metabolismo para volver a dar intermediarios de la glucólisis y no sería en sí un problema para la célula.

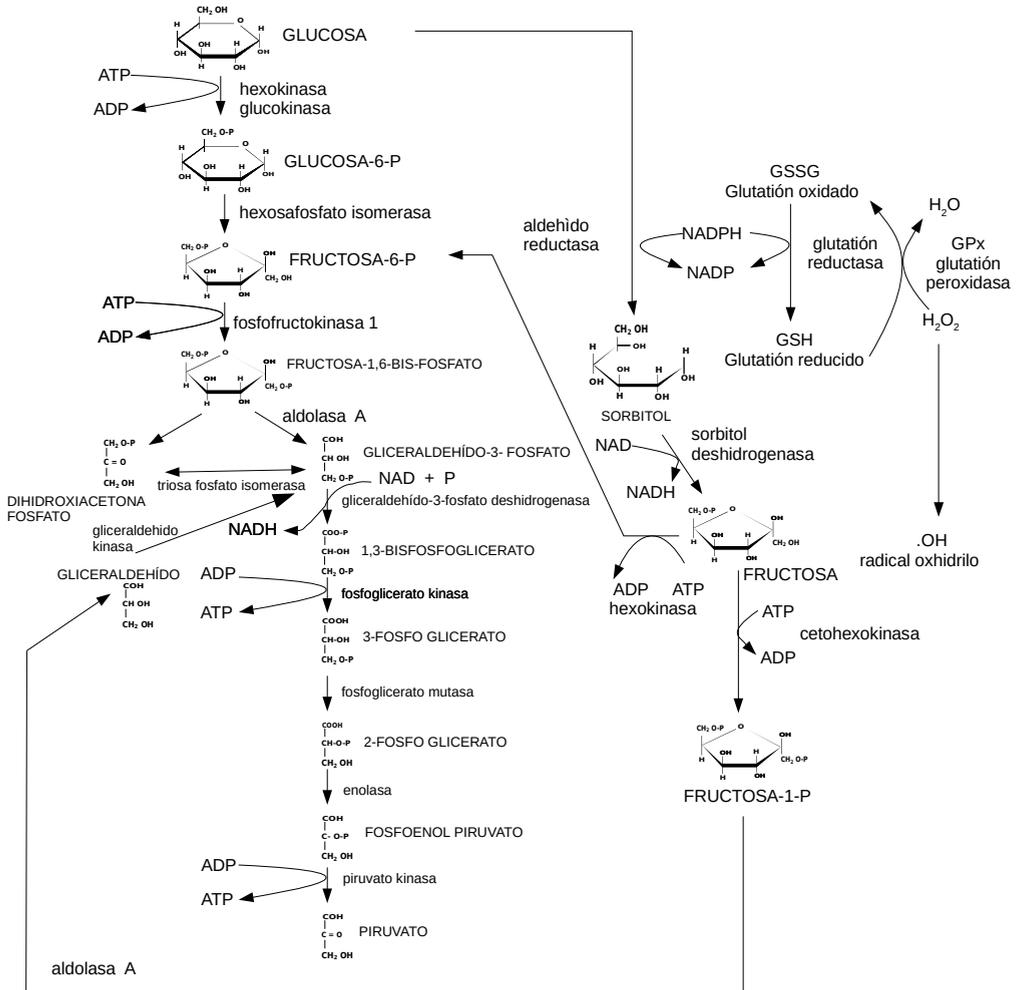


Figura 7.8. Alteración del metabolismo de glúcidos en hiperglucemia por aumento de la formación de sorbitol.

Otro mecanismo involucrado en la fisiopatología de la diabetes mellitus es la formación de 2-glucosamina-6-fosfato a partir de la fructosa-6-fosfato al no poder seguir esta última la vía glucolítica. Esta reacción es catalizada por la enzima glucosamina fructosa-6-fosfato amino transferasa, Figura 7.9. La glucosamina-6-fosfato es acetilada para dar N-acetilglucosamina-6-fosfato la que se isomeriza a N-acetilglucosamina-1-fosfato para luego formar UDP-N-acetil glucosamina que puede ser incorporado a proteínas, produciendo su glicosilación. Las proteínas glicosiladas dan compuestos conocidos como compuestos de Amadori y que luego forman

productos avanzados de glicosilación (AGE) los que pueden ser captados por células y descargar también procesos de estrés oxidativo.

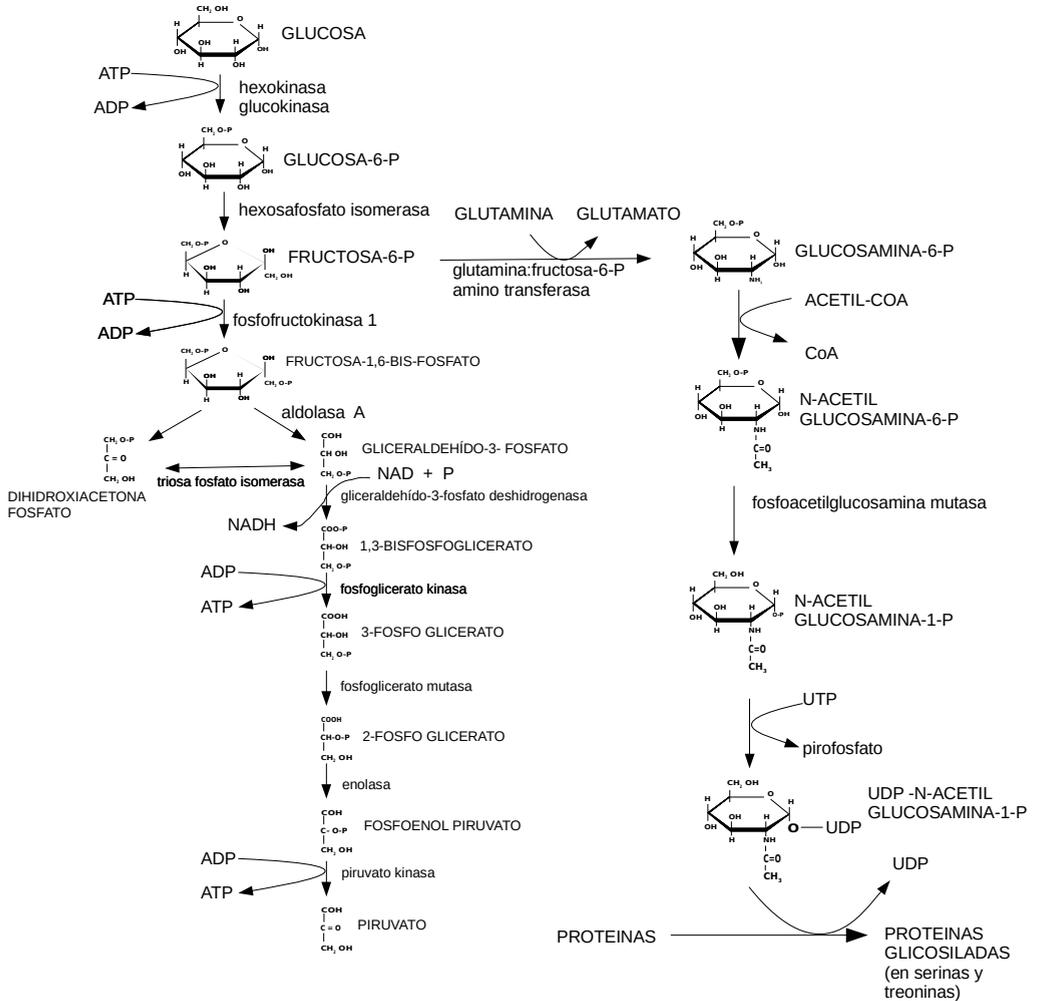


Figura 7.9. Mecanismo de aumento de la glicosilación de proteínas por aumento de la vía de la glucosamina

El tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo I si bien tiene gran cantidad de recursos que pueden utilizarse solos o en conjunto, involucrando aspectos farmacológicos y de estilo de vida, la administración de insulina exógena es por hoy el más efectivo. La insulina se halla disponible de origen bovino y porcino, pero la recombinante humana

es la más efectiva y además no tiene el problema de la generación de anticuerpos que puede limitar la terapia. El problema es su administración y duración. Existen además de la insulina recombinante regular otras insulinas que podemos clasificarlas como de acción rápida, intermedia y lenta.

Entre las insulinas de acción rápida tenemos a la lispro, aspártica y glulisina que tienen cambios en algunos aminoácidos, que determina que de esta manera no puedan formar agregados de menor solubilidad y así alcanzar rápidamente la circulación y realizar su acción. La Figura 7.10 muestra las insulinas mencionadas y los cambios sufridos en su estructura. Estas insulinas tienen un inicio de acción en 15 minutos con un pico de 60 minutos y una duración de 4 h. Son utilizadas para combatir hiperglucemias severas que requieren una rápida acción.

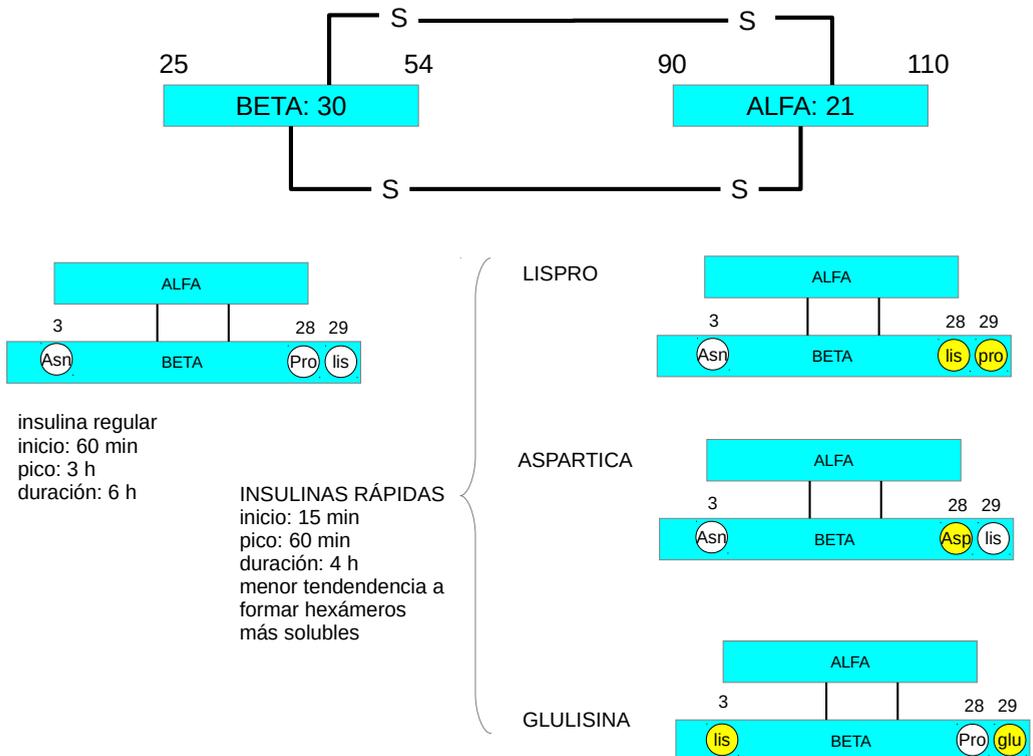


Figura 7.10. Estructura de insulinas ultrarrápidas. A la izquierda insulina regular. En círculos se muestran los aminoácidos donde se produjeron modificaciones y el número indica su posición en la cadena.

Las insulinas lentas o de acción intermedia son insulinas regulares en presencia de Zn y protamina que producen hexámeros de menor solubilidad determinando una

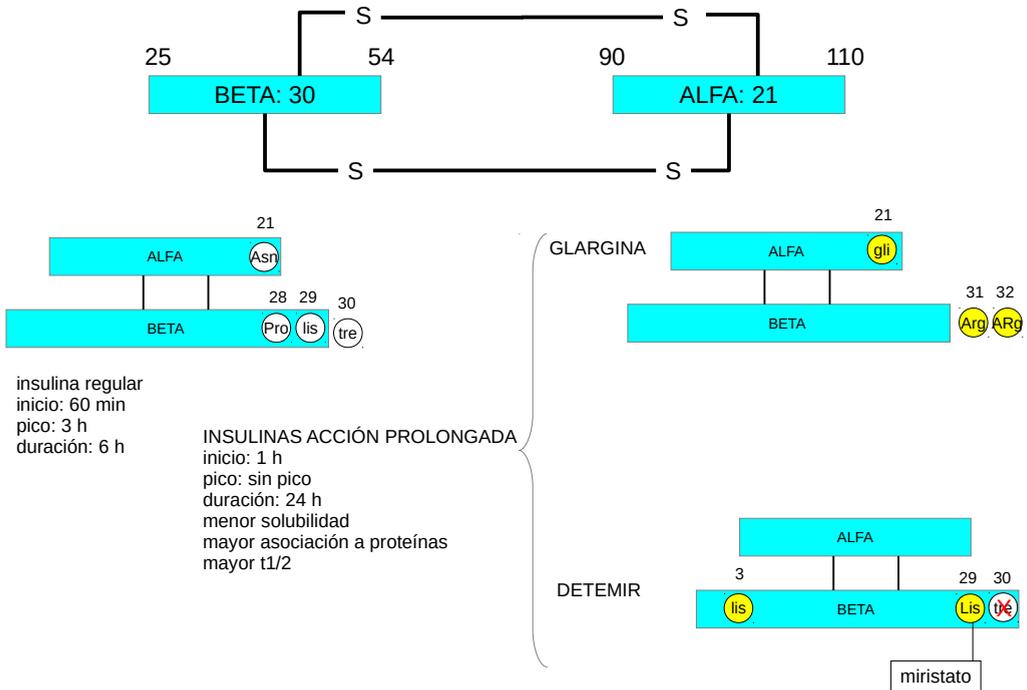


Figura 7.12. Estructura de insulinas lentas. A la izquierda insulina regular. En círculos se muestran los aminoácidos donde se produjeron modificaciones y el número indica su posición en la cadena. En círculo gris, el cambio realizado en la insulina sintética.

Receptor de glucagón

Es un receptor asociado a proteína G trimérica. Participa activamente en la regulación de la glucemia por activación de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática.

Es un receptor de 7 pasos transmembrana, tiene un dominio extra y otro intracelular.

El precursor tiene un péptido señal de 25 aminoácidos. Del aminoácido 26 al 477 corresponde a la estructura del receptor de glucagón (GL-R). En su estructura tiene varios puentes disulfuro intracatenarios, glicosilaciones N-linked y fosforilaciones en residuos de serina. Estas fosforilaciones son vitales para la endocitosis luego de la unión al ligando.

En los mecanismos de transducción de señales intervienen enzimas como adenilato ciclasa, PKA, proteína de unión a elementos de respuesta a carbohidratos, fosfofructoquinasa-2.

La unión de glucagón (GL) al receptor GL-R, produce el cambio de GDP por GTP en la subunidad alfa-s de la proteína G_s, la que adquiere capacidad de estimulación de adenilato ciclasa (AC), la cual convierte ATP en AMPc. Este nucleótido cíclico se une a PKA tetramérica separando las subunidades regulatorias de la catalítica, con lo cual

adquiere capacidad de fosforilación. PKA fosforila diversos sustratos entre los que se encuentra la 6-fosfofructosa-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa y el ChREBP (proteína ligadora a elementos de respuesta a carbohidratos) que modificará la expresión de ciertos genes que gobiernan el metabolismo de glúcidos y lípidos. PKA actuará de manera conjunta con AMPK (proteín quinasa dependiente de AMP)

7.6. Efectos del glucagón

El glucagón hace su efecto sobre las células blanco a través de receptores de siete dominios transmembrana asociados a proteínas Gs y adenilato ciclasa. El aumento de AMPc estimula la proteín quinasa A (PKA) que realiza los efectos. Por un lado, en el hígado produce la activación de la glucógeno fosforilasa por fosforilación catalizada por la fosforilasa quinasa que es fosforilada y activada por PKA, Figura 7.13.

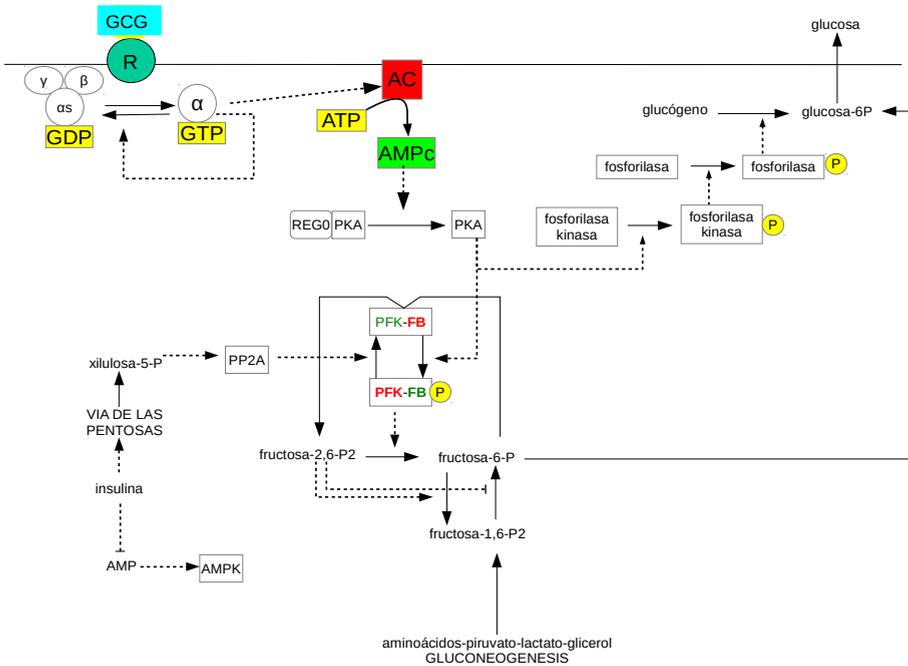


Figura 7.13. Mecanismo de acción del glucagón. Flechas continuas indican procesos, flechas con línea de puntos indican estimulación y línea de punto con guión inhibición de procesos.

Un mecanismo similar utiliza en el adipocito activando la lipasa sensible a hormonas y produciendo la degradación de triacilglicérols, liberando ácidos grasos libres a la

sangre. Por otra parte, en hígado produce PKA la fosforilación de la enzima bifuncional: fosfofructosa quinasa-fructosa bisfosfatasa (PFK-FB) que al fosforilarse produce la transformación de fructosa-2,6-bisfosfato en fructosa-6-fosfato. La disminución de la concentración de fructosa-2,6-bisfosfato determina inhibición de la glucólisis y activación de la gluconeogénesis, ya que la fructosa-2,6-bisfosfato es un estimulador de la fosfofructoquinasa (enzima de la glucólisis) y un inhibidor de la fructosa bisfosfatasa (enzima de la gluconeogénesis).

La Figura 7.14 muestra las vías metabólicas activadas durante la hipoglucemia y como consecuencia durante el aumento de la concentración de glucagón.

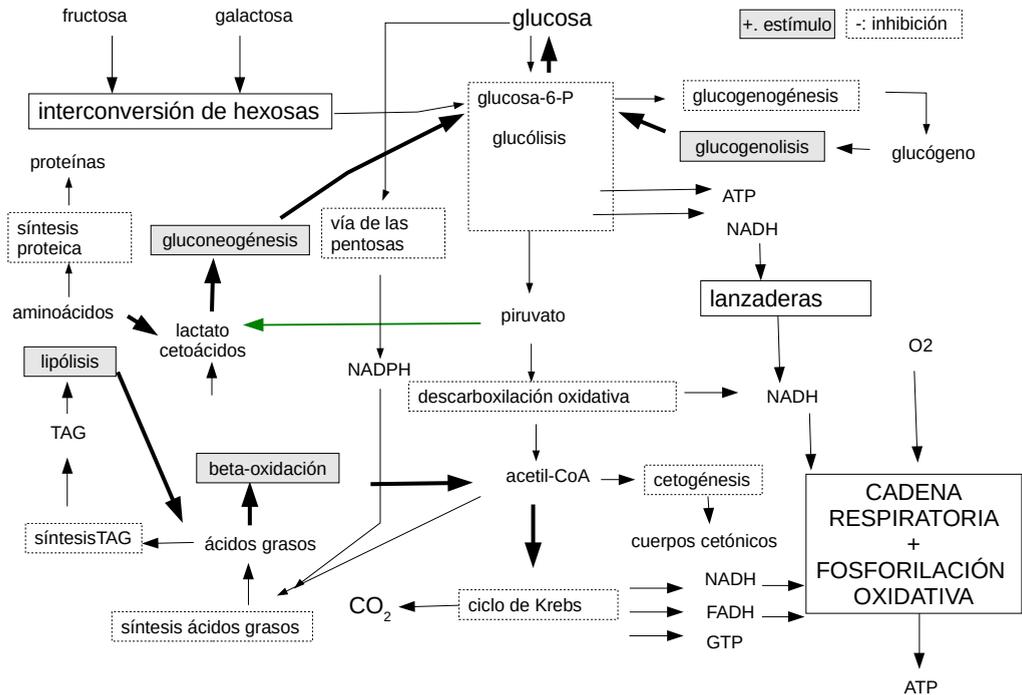


Figura 7.14. En recuadros grises vías metabólicas activadas por acción de glucagón. En recuadros blancos con líneas de punto se muestran las vías inhibidas por glucagón.

Como se explicó anteriormente, estarán activadas la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, orientada ambas a la producción de glucosa y restauración de los niveles de glucosa en sangres. En tejido adiposo esta activada la lipólisis que libera ácidos grasos para su utilización en la beta oxidación en diversos tejidos y glicerol, el cual podrá ser utilizado como sustrato para la gluconeogénesis.

7.7. Patologías

Existen algunas patologías asociadas a defectos en la síntesis de proteínas, Figura 7.6.

Síndrome de Rabson-Mendenhall: Es una severa resistencia a insulina caracterizada por diabetes mellitus con resistencia a la insulina, hiperplasia de la glándula pineal y anormalidades somáticas. Tiene herencia autosómica recesiva. Existen diversas mutaciones que pueden afectar: transporte del receptor a la membrana con disminución de afinidad, frenar el procesamiento del receptor, reducir unión de insulina, anular unión de insulina.

Leprechaunismo: Es el más severo de los síndromes de resistencia a la insulina, de aparición intrauterina y muerte en infancia. Se hereda en forma autosómica recesiva.

Las mutaciones pueden afectar el procesamiento del receptor y la unión a la insulina

Diabetes Mellitus no insulino dependiente o Diabetes Mellitus tipo II (DMNID): Es un desorden multifactorial de la homeostasis a la glucosa causada por falta de sensibilidad del receptor a la propia insulina. Se caracteriza por obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión e hipertrigliceridemia. Las complicaciones a largo plazo comprometen la visión, riñones, nervios y vasos sanguíneos.

Hipoglucemia Hiperinsulinémica Familiar 5: Se hereda de manera autosómica dominante y corresponde a una mutación del INSR. Sinónimos: hiperinsulinismo congénito o hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia. Caracterizada por defecto en la retroalimentación negativa que controla la secreción de insulina.

Diabetes Mellitus insulino resistente con acantosis nigricans tipo A: Causada por mutación del gen de INSR. Caracterizada por severa resistencia a insulina endógena o exógena. Con ovario masculinizante en enfermos mujeres adolescentes, con hirsutismo, amenorrea y virilización. El aumento de insulina puede activar receptores en células de la piel produciendo hiperqueratosis e hiperpigmentación.

La metformina (una biguanida) y otras drogas de esta familia activan directamente el receptor por fosforilación en tirosinas 1150 y 1151 e indirectamente por inhibición de la tirosin fosfatasa 1B. También actúa como activador de la AMPK que activa los mecanismos de degradación de glúcidos y lípidos.

8. HORMONAS DEL APARATO DIGESTIVO

Las hormonas del aparato digestivo, implicadas en la digestión y la distribución de nutrientes son diversas en lo que respecta a origen y función. Se distinguen cuatro tipos:

- 1- Hormonas que se liberan durante el ayuno y aumentan el apetito e ingesta de calorías.
- 2- Hormonas que se liberan generando sensación de saciedad.
- 3- Hormonas que controlan la liberación de enzimas o procesos requeridos para la digestión.
- 4- Hormonas que se encargan de la distribución y almacenamiento de nutrientes.



Las células y órganos que las producen son diversas

Células K: productoras de GIP e incretinas.

Células L: productoras de glicentina, oxintomodulina, GLP-1, GLP-2, péptido YY.

Células I: productoras de colecistoquinina (CCK).

Células G: productoras de gastrina.

Células enterocromafines: productoras de histamina.

Células N: productoras de neurotensina.

Células S: productoras de secretina.

A continuación se da una lista de las hormonas más importantes con una breve descripción, que se profundizará más adelante en este mismo texto.

Hormona	Cantidad de aminoácidos	Producción	Estímulo para su secreción	Efecto
Gastrina	17	Mucosa gástrica	Distensión gástrica, alimentos ricos en proteínas, péptidos, calcio	Estimula secreción de HCl, pepsina, factor intrínseco, secreciones pancreáticas, la contracción del músculo liso, la circulación sanguínea e inhibe el vaciado gástrico
Secretina	27	Mucosa duodenal y yeyuno	Quimo ácido	Estimula secreción pancreática rica en bicarbonato y pobre en enzimas. Inhibe la secreción de HCl por la mucosa gástrica. Retrasa el vaciado gástrico
Colecistoquinina	33-39	Células de duodeno y yeyuno	Presencia de triacilglicérols, aminoácidos aromáticos y	Estimula secreción pancreática rica en enzimas, aumenta contracción de vesícula biliar e inhibe vaciado gástrico

HORMONAS DEL APARATO DIGESTIVO

Hormona	Cantidad de aminoácidos	Producción	Estímulo para su secreción	Efecto
			ácidos grasos	
Grelina	28	Estómago	Ayuno y falta de distensión del estómago	Aumento del apetito
Obestatina	23	Estómago	Distensión gástrica	Reduce ingesta de alimentos, ganancia de peso, motilidad y vaciado gástrico e intestinal. Inhibe sensación de sed y ansiedad. Incrementa secreción pancreática
GLP-1 o incretina	37	Intestino delgado	Ingesta de alimentos calóricos	Reduce ingesta de alimentos calóricos, peso corporal, secreción de glucagón y vaciado gástrico. Aumenta secreción de insulina
Amilina	37	Páncreas endócrino		Reduce la glucosa sanguínea y la ingesta de alimentos
Resistina	90	Tejido adiposo		Disminuye la sensibilidad a insulina de tejidos blanco de esta hormona
Adiponectina	226	Tejido adiposo		Aumenta la sensibilidad a la insulina. Disminuye la obesidad.
Leptina	146	Tejido adiposo	Aumento del número de adipocitos y depósitos de triacilgliceroles	Aumenta el metabolismo basal, proteínas desacoplantes o termogenina, disminuye secreción de neuropéptido Y e insulina
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	28	Neuronas		Relajante de músculo liso vascular e intestinal. Regula motilidad intestinal y flujo sanguíneo
Glicentina	69	Intestino		Regula secreción ácida del estómago, actividad gastro pilórica y participaría en el crecimiento de la mucosa intestinal
Oxintomodulina	36	Intestino		Señal de saciedad, inhibe secreción ácida y vaciado del estómago, disminuye ingesta calórica. Origina enteroglucagón
GIP péptido inhibidor gástrico	42	Duodeno y yeyuno	Ingestión de TAG	Inhibe la secreción gástrica de ácido y el vaciado gástrico. Aumenta la síntesis de triacilgliceroles en tejido adiposo
Somatostatina	14 y 28			Inhibidor de la liberación de hormona del crecimiento, de insulina y de glucagón.
Motilina	22	Células M del	pH ácido	Aumenta secreción de pepsina y motilidad

HORMONAS DEL APARATO DIGESTIVO

Hormona	Cantidad de aminoácidos	Producción	Estímulo para su secreción	Efecto
		duodeno		gástrica
Polipéptido YY (cleavage PYY3-36)	36	Intestino	Ingesta de alimentos	Inhibe secreción pancreática exócrina, tiene acción vasoconstrictora e inhibe motilidad de yeyuno y colon
Neuropéptido Y	36	Cerebro y células cromáfines de médula suprarrenal y próstata		Controla ingesta de alimentos y la producción de GNRH.
Glucagón	29	Células alfa de los islotes de Langerhans	Hipoglucemia	Hiperglucemia, aumento gluconeogénesis y glucogenólisis hepática.
Insulina	51	Células beta de los islotes de Langerhans	Hiperglucemia	Hipoglucemiante. Aumenta glucólisis, glucogenogénesis, lipogénesis, descarboxilación del piruvato, vía de las pentosas
Neurotensina	13	Intestino delgado, pulmón, ovario		Aumenta contracción del músculo liso y regula metabolismo de lípidos
Polipéptido pancreático	36	Islotes de Langerhans	Postprandial	Regula la secreción endócrina y exócrina del páncreas, las secreciones del TGI y el glucógeno hepático

A continuación desarrollaremos brevemente las generalidades de las hormonas relacionadas al aparato digestivo, luego haremos una descripción de relaciones y acciones de las hormonas por órganos y tejidos y finalmente desarrollaremos detalles de cada hormona.

8.1. Enfoque general

La Figura 8.1 muestra de manera general las relaciones hormonales. La ingesta de alimentos es controlada por hormonas producidas por sistema nervioso. La llegada de alimentos al aparato digestivo producirá estímulos que desencadenarán la secreción de hormonas (H) que pueden actuar regulando la secreción del páncreas endócrino y la función del sistema nervioso. Por otra parte, algunas de estas hormonas estimularán la función exócrina del páncreas, promoviendo la secreción de agua, bicarbonato y enzimas o bien estimularán la producción de bilis por el hígado. Las enzimas pancreáticas producirán digestión de los nutrientes a moléculas como glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, que al absorberse y pasar a la sangre modularán la secreción endócrina del páncreas, la que por su parte controlará procesos que utilizan

estas moléculas absorbidas.

El tejido adiposo es productor de hormonas que regulan diversos procesos, entre ellos la secreción de hormonas pancreáticas y su efecto. Veremos en particular ahora cada hormona y órgano o tejido.

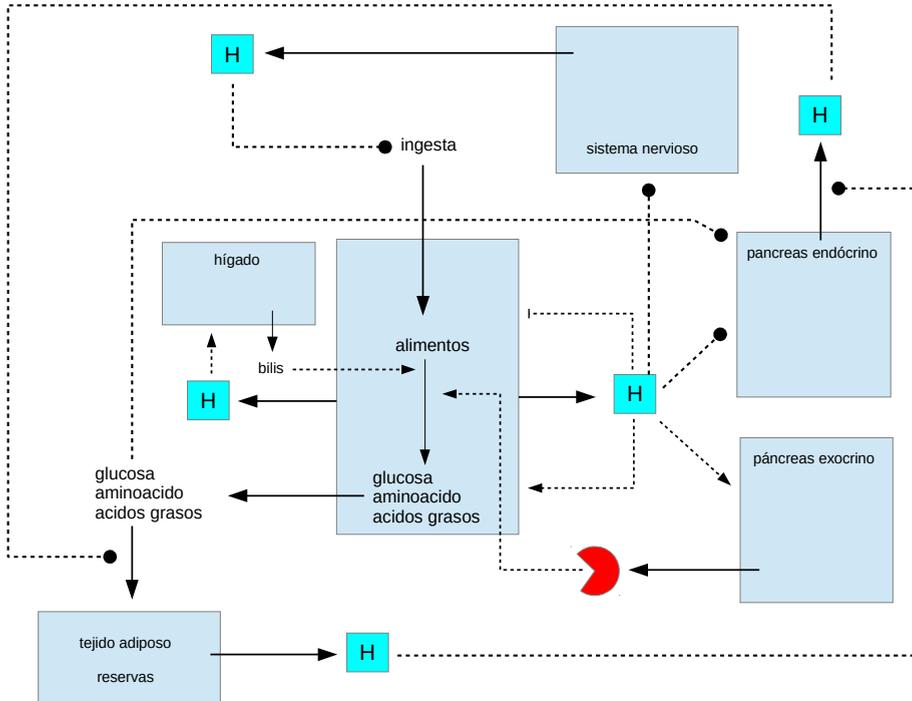


Figura 8.1. Enfoque general de acción de las hormonas (H) sobre los diferentes órganos y tejidos. Líneas continuas indican procesos, las líneas de punto con flecha indican estímulo y con guión inhibición. Si la línea de punto termina en círculo indica que existe regulación pudiendo ser positiva o negativa.

8.2. Hormonas relacionadas al estómago

La Figura 8.2 muestra algunas de las hormonas relacionadas al estómago. La ingesta de alimentos estimula a las células G que secretan gastrina, hormona que actuará sobre las células enterocromafines productoras de histamina. La histamina actúa sobre las células parietales estimulando la secreción de ácido clorhídrico, a través de receptores de histamina H₂, necesario para desnaturalizar las proteínas y crear un pH apto para la acción enzimática. La gastrina también estimula la secreción de enzimas por las células principales, que hidrolizarán enlaces peptídicos en las proteínas presentes en

los alimentos. Por otra parte el ingreso de alimentos produce distensión de la pared del estómago, que estimula la liberación de obestatina, hormona que inhibe los centros del apetito. Contrariamente, durante el ayuno se produce contracción de la pared, liberándose grelina, hormona orexigénica que estimula los centros del apetito. A su vez, la gastrina tiene un efecto inhibitorio sobre el vaciado gástrico.

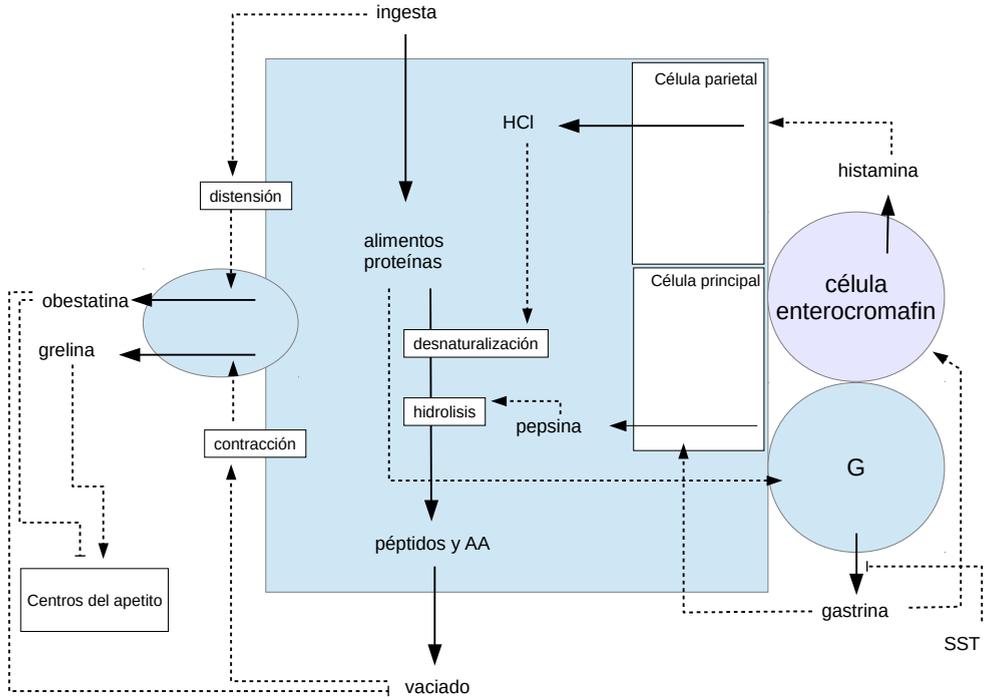


Figura 8.2. Hormonas relacionadas al estómago.

El avance de la digestión disminuye el contenido proteico, hecho que repercute negativamente en el estímulo a las células G, descendiendo la secreción de gastrina, Como consecuencia de esto se produce relajación del píloro y pasaje del quimo al intestino.

Dos fármacos que actúan a nivel de las células parietales disminuyendo la secreción de ácido clorhídrico son la ranitidina y el omeprazol. El primero de ellos actúa a nivel del receptor de histamina H2 generando una inhibición del mismo. El segundo actúa inhibiendo la bomba H⁺/K⁺ presente en la membrana luminal de las células parietales generando también una disminución de la producción de ácido clorhídrico.

8.3. Hormonas relacionadas al duodeno

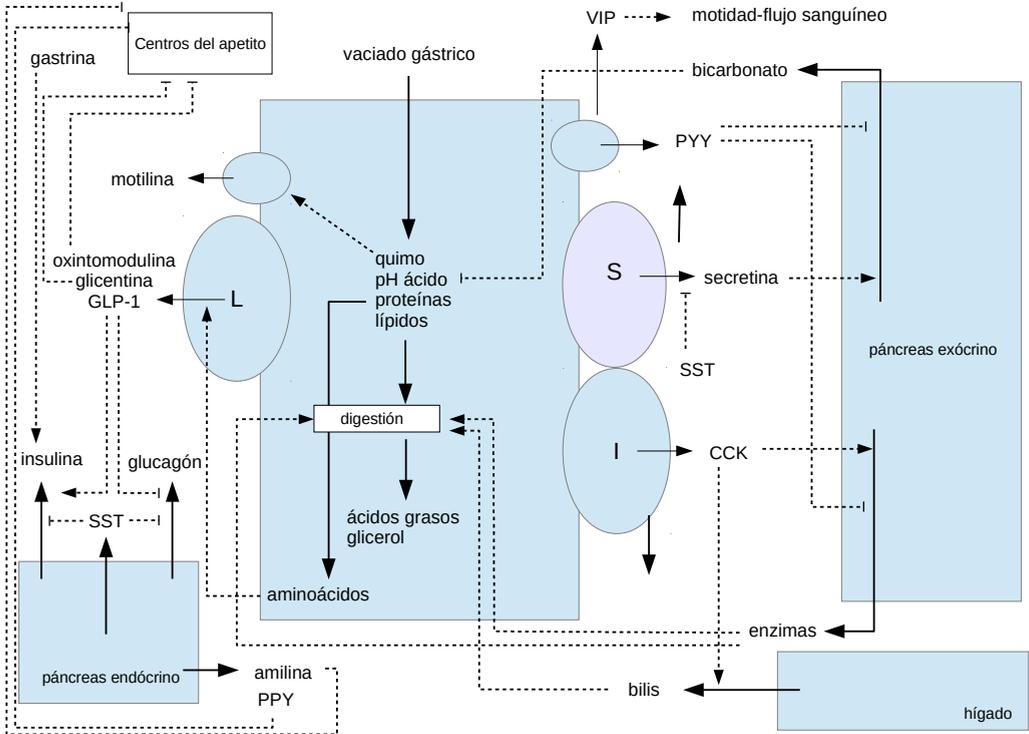


Figura 8.3. Hormonas relacionadas al duodeno y páncreas. S: células S. I: células I. L: células L. CCK: colecistoquinina, SST: somatostatina. VIP: péptido intestinal vasoactivo. GLP-1: incretina.

La Figura 8.3 muestra las hormonas relacionadas fundamentalmente al duodeno. El vaciado gástrico permite el paso del quimo al duodeno. El contenido gástrico tiene pH bajo, proteínas, lípidos y carbohidratos fundamentalmente. Además, puede contener aminoácidos y péptidos por la acción de enzimas gástricas y de monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos por la acción de la amilasa salival.

La llegada del quimo tiene varios efectos. Por un lado, estimula a las células S e I para la producción de secretina y colecistoquinina. Si el pH es muy bajo predominará la secretina, que estimulará el páncreas exocrino para la producción de una secreción rica en bicarbonato con el objetivo de contrarrestar la acidez. Contrariamente, si es rica en proteínas y lípidos, actuará la CCK que estimulará la liberación de una secreción pancreática rica en enzimas y en el volcado de bilis al duodeno por estímulo de la contracción de la vesícula biliar. A este nivel actúa por receptores de tipo A, pero existen otros receptores, como los de tipo B que se hallan a nivel de sistema nervioso

y controlan comportamientos relacionados a ansiedad, entre otros. Los ácidos biliares emulsionarán las grasas y las enzimas degradarán los lípidos produciendo ácidos grasos. Por otra parte, las proteínas formarán aminoácidos y los glúcidos monosacáridos. Estos últimos en sangre promoverán la secreción de insulina e inhibirán la de glucagón. Simultáneamente, células del duodeno generarán péptidos como la oxintomodulina y glicentina que inhibirán los centros del apetito y el GLP-1 (una incretina) que estimulará la secreción de insulina e inhibirá la de glucagón. Otros péptidos como el VIP actúan sobre la musculatura lisa modificando la motilidad y el flujo sanguíneo. La insulina liberada en esta situación actuará favoreciendo el depósito de los nutrientes absorbidos.

8.4. Hormonas del tejido adiposo

El tejido adiposo produce hormonas, entre ellas la leptina, adiponectina y resistina. En general su producción es proporcional a la masa de tejido adiposo. La leptina tiene varios efectos: por un lado inhibe la producción de neuropéptido Y (NPY) que es estimulador de centros del apetito y por otro estimula la secreción de hormona de crecimiento que tiene acción lipolítica, degradando triglicéridos y aumentando los ácidos grasos no esterificados en sangre (NEFA). Es un estimulador también de la termogenina, proteína que se expresa en el tejido adiposo pardo y cuya función es desacoplar la oxidación de la fosforilación aumentando la liberación de calor. Tiene efecto inhibitorio sobre la diferenciación hacia adipocitos ya que inhibe la acción del factor nuclear PPAR γ .

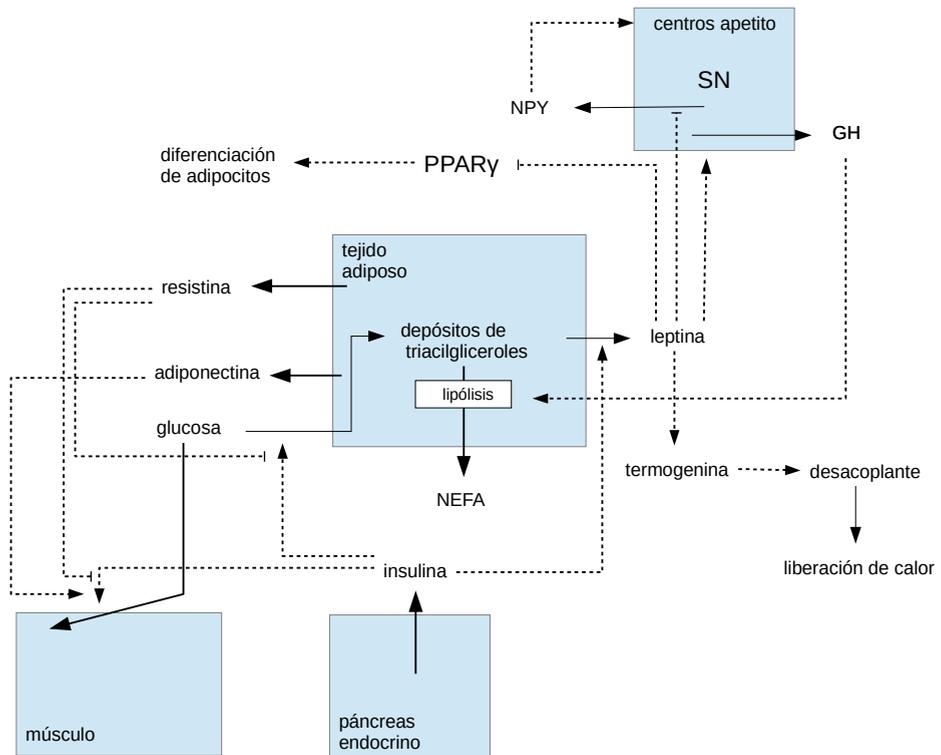


Figura 8.4. Hormonas relacionadas al tejido adiposo. NEFA: ácidos grasos libres. GH: hormona de crecimiento. SN: sistema nervioso. NPY: neuropéptido Y.

La resistina por su parte, inhibe la acción de insulina sobre la captación de glucosa por músculo, mientras que la adiponectina la favorece. La insulina tiene efecto estimulador de la secreción de leptina.

8.5. Detalles específicos de cada hormona

8.5.1. Somatostatina

Tiene un precursor de 116 aminoácidos. A partir del cual se pueden formar dos moléculas: somatostatina-28 y somatostatina-14, que contienen 28 y 14 aminoácidos, respectivamente. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-24: péptido señal, 25-88: propéptido, 89-116 SST28, 103-116: SST-14

La mayor expresión es a nivel de células de los islotes pancreáticos, tracto gastrointestinal y varios sectores del cerebro.

A nivel de sus tejidos blancos tiene diferentes receptores, todos asociados a proteínas

Gi:

- 1- SSTR3 y SSTR5: se expresan a nivel de células somatotropas de hipófisis inhibiendo la secreción de somatotrofina.
- 2- SSTR4: se expresan a nivel gástrico e intestinal inhibiendo la secreción de gastrina y secretina.
- 3- SSTR1 y SSTR2: se expresan a nivel de los islotes de Langerhans disminuyendo la secreción de insulina y glucagón.

8.5.2. *Neuropéptido Y*

Se genera a partir de un precursor de 97 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-28: péptido señal, 29-64 NPY (C-terminal modificado: tirosinamida 64), 68-97 C-flanking peptide of NPY.

La secreción es inhibida por insulina y leptina. Estimula la ingesta de alimento, e incrementa el depósito de tejido adiposo. Al parecer es inhibido por drogas simpaticomiméticas como las anfetaminas y su derivado la fentermina, que inhibe la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina (es inhibidor del transporte sodio-dependiente de dichos transportadores) así como inhibe la MAO. Al parecer la fentermina también aumenta los niveles de leptina en cerebro incrementando la sensación de saciedad. No se utiliza actualmente por los efectos adversos.

Receptores:

- 1- NPY2R: receptor para NPY y péptido YY(3-36). Acoplado a Gi. con receptor de 7 DTM. Expresión en cerebro: amígdala, cuerpo calloso, hipocampo, núcleo subtalámico, núcleo caudado, hipotálamo y sustancia nigra.
- 2- NPY1R: receptor para NPY y péptido YY(3-36). Acoplado a Gi. con receptor de 7 DTM. Se expresa fundamentalmente en diferentes tipos de tejido adiposo.
- 3- NPY5R: receptor de NPY y péptido YY. Asociado a Gi. Se expresa en cerebro e hipotálamo.
- 4- NPY4R: receptor de NPY, PYY y PP (pancreatic polypeptide). Se expresa en cerebro, coronarias e íleon pero poco en páncreas.

8.5.3. *Leptina*

Es producida fundamentalmente por tejido adiposo y músculo esquelético. Situaciones como el ayuno disminuyen su secreción mientras que la insulina la promueve. Es una hormona involucrada en el balance energético a largo plazo. Su secreción aumenta al incrementarse el número de adipocitos.

Se sintetiza a partir de un precursor de 167 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-21 péptido señal, 22-167 leptina. Actúa a través de LEPR actúa por JAK2/STAT3. El receptor se genera a partir de un precursor de 1165 aminoácidos con un péptido señal de 1-21 AA.

LEPR (isoforma A) ligado a membranas y responsable de sus efectos.

LEPR (isoforma E) secretada y antagonista de la isoforma A.

En el hipotálamo reduce el apetito, induce factores anorexigénicos e inhibe factores orexigénicos.

A nivel periférico aumenta el metabolismo basal y la expresión de termogenina o proteína desacoplante en mitocondrias de la grasa parda. Estimula la liberación de GH, con lo que aumenta la lipólisis. Inhibe liberación de NPY, la secreción de glucagón y la liberación de cortisol e insulina, con lo que disminuye la lipogénesis.

Patología:

1- Deficiencia de Leptina: hiperfagia severa y obesidad intratable. Hay descritas dos variantes que se producen por cambio del aminoácido 100 (el aminoácido D es reemplazado por Y) y en posición 105 (el aminoácido R es reemplazado por W)

2- Deficiencias del Receptor de Leptina: leptina normal, pero con hiperfagia severa y obesidad intratable.

8.5.4. *Polipéptido YY*

Es originado en el intestino, siendo el principal sitio de expresión la mucosa colónica. Inhibe la secreción pancreática exócrina, el vaciado gástrico, la motilidad del yeyuno y colon y los centros del apetito. Tiene acción vasoconstrictora. Se origina de un precursor de 97 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-28: péptido señal, 29-64 péptido YY, 31-64 PYY(3-36), 68-97 propéptido.

8.5.5. *Motilina (MLN)*

Modula la actividad gastrointestinal causando contracciones rítmicas del músculo liso gástrico, duodenal y colónico. Aumenta la secreción de pepsinógeno y de protones en estómago. Se expresa en yeyuno, duodeno y en otros tejidos no relacionados al TGI: eritroblastos, leucocitos y músculo liso.

Se genera a partir de un precursor de 115 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-25 péptido señal, 26-115 promotilina, 26-47 motilina, 50-115 motilin associated peptide.

MLNR es el receptor de motilina asociado a proteínas G que se expresa en tiroides, medula ósea y estómago.

8.5.6. *Grelina*

También conocida como "apetite regulating hormone" u hormona orexigénica del estómago. Se libera durante el ayuno y sus niveles en sangre decrecen en proporción a las calorías ingeridas con la dieta. Tiene efecto estimulador del apetito, adiposidad y

secreción gástrica. Es inhibidor de la secreción de insulina. Es ligando de growth hormone secretagogue receptor type 1 (GHSR), aumentando la liberación de GH por la hipófisis y como consecuencia estimula la lipólisis.

Se origina a partir de un precursor de 117 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-23 péptido señal, 24-51 grelin-28, 24-50 grelin-27, 52-75 propéptido, 76-98 obestatina, 99-117 propéptido. Una serina está octanoilada o decanoilada y es esencial para su función. Una pequeña fracción tiene un ácido monoinsaturado. Se escribe Grelin-27-C10:1.

La produce fundamentalmente el estómago pero otros tejidos la compensan ante gastrectomía, como por ejemplo intestino, hipófisis, riñón y placenta.. Se expresa más en fundus y cardias que en la región antropilórica.

Tiene uso potencial como hormona orexigénica para tratar casos de anorexia.

Se une a GHSR (growth hormone secretagogue receptor), leptina, insulina, NPY, glucagón, GPR39 (Receptor 39 asociado a proteína G), GHRH, POMC.

Activa a NPY y PTPRN2 (protein tirosin fosfatasa receptor type N polypeptide 2) involucrado en desarrollo del páncreas endócrino y el sistema nervioso.

8.5.7. *Obestatina*

Es una hormona que reduce el apetito, la ingesta de alimentos y el vaciado gástrico. Se origina del mismo precursor que la grelina. La amidación en el aminoácido 98 de su extremo C-terminal es esencial para su actividad. Se une a receptores GPR39 (receptor 39 asociado a proteína G) involucrado en motilidad gastrointestinal. Incrementa la secreción pancreática, por lo que colabora con la homeostasis de la glucosa, promueve la supervivencia de las células beta e inhibe la sensación de sed y la ansiedad.

8.5.8. *Gastrina*

Estimula la secreción de ácido clorhídrico por el estómago y la secreción de enzimas pancreáticas. Estas últimas las estimula a través de receptores asociados a Gq. Se expresa fundamentalmente en la región antropilórica. Estimula la motilidad del músculo liso, el flujo sanguíneo y la secreción de agua en estómago e intestino. Inhibe el vaciado gástrico.

La secreción es activada por VIP y TRH e inhibida por SST. Activa a glucagón e insulina.

Se une al receptor de colecistoquinina, CCKAR que media el desarrollo y producción de enzimas pancreáticas. Tiene 1000 veces más de afinidad por CCK que por gastrina. El CCKBR también tiene afinidad por gastrina y CCK que media acciones sobre el sistema nervioso como ansiedad, analgesia y estímulo sexual. Se genera a partir de un precursor de 101 aminoácidos. A continuación se indican los péptidos formados por procesamiento del precursor. El número que se acompaña separado por un guión

representa el número de aminoácidos del péptido. Las fracciones formadas son: péptido señal de 21 aminoácidos, gastrina-71, gastrina-52, big gastrina-34, gastrina-17, gastrina 14, gastrina-6. Las más activas son gastrina-34 y gastrina-17, producidas por cortes en las células G de la región del antro.

La actividad se debe a los últimos 5 aminoácidos: G-W-M-D-F. La pentagastrina es un pentapéptido con actividad de gastrina que tiene la estructura: t-butil-oxi-carbonil-betaalanin-triptofanil-metionil-aspartil-fenilalaninamida. Se administra por vía inyectable y aumenta la producción de ácido clorhídrico y de factor intrínseco, pepsina y enzimas pancreáticas. Además aumenta la motilidad gastrointestinal y retarda el vaciado gástrico. Se usa fundamentalmente con fines diagnósticos

8.5.9. Secretina

Estimula la secreción pancreática y biliar rica en bicarbonato e inhibe la secreción de HCl por el estómago, y las secreciones de glucagón, insulina y somatostatina. Se expresa en epitelio del íleon y en otros tejidos no relacionados. Se une al SCTR (receptor de secretina), que media la activación de adenilato ciclasa y también al VIPR (receptor del péptido intestinal vasoactivo).

Su precursor tiene 121 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-18 péptido señal, 19-26 propéptido, 28-54 secretina (valinamida en 54), 58-121 propéptido.

8.5.10. VIP

También conocido como péptido intestinal vasoactivo. Produce relajación muscular y vasodilatación a nivel gastrointestinal, descenso de la presión sanguínea, relajación de la musculatura lisa de tráquea, estómago y vesícula biliar. Se expresa en diversas áreas del cerebro, en conducto de Wirsung, colon, recto y apéndice. Se produce a partir de un precursor de 170 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-79 propéptido. 81-122 intestinal peptide PHB-42, 81-107 intestinal peptide PHM-27, 125-152 VIP (aminoácido 152 asparraginamida), 56-170 propéptido.

Se une al receptor VIPR1 y VIPR2, que activan adenilato ciclasa.

8.5.11. Glucagón

Es una hormona contrarregulatoria de la insulina. Estimula glucogenólisis, gluconeogénesis y lipólisis. Su secreción es estimulada por hipoglucemia e inhibida por hiperglucemia, insulina, somatostatina y GLP-1.

El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagón) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina. A continuación se indica el rango de

aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polypeptide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1, 98-128 GLP-1(7-37), 98-127 GLP-1(7-36) y 146-178 GLP-2.

La generación de cada polipéptido es dependiente del tejido de origen. En células alfa de los islotes de Langerhans el principal péptido es glucagón producido por la enzimas PCSK2/PC2. Mientras que en las células L del intestino, actúa principalmente PCSK1/PC1 que libera GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina. GLP-1 puede ser truncada en amino terminal dando GLP-1(7-37) y GLP-1 (7-36). La amidación C terminal no es imprescindible en estos péptidos para su acción en tejidos blancos.

8.5.12. *GLP-1*

Conocido como incretina, se secreta en respuesta a la llegada de nutrientes al intestino. Es producido por células enteroendócrinas del tipo L de la mucosa intestinal. Se produce a partir del proglucagón, el mismo precursor que el glucagón pero por la acción de otras proteasas intracelulares distintas a las existentes en células alfa de los islotes de Langerhans.

El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagón) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polypeptide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1 98-128 GLP-1(7-37), 98-127 GLP-1(7-36), 146-178 GLP-2.

El GLP-1 estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, la distribución periférica de glucosa independiente de insulina, la proliferación de islotes pancreáticos, la motilidad gástrica. Por otro lado, inhibe la apoptosis de células beta, la liberación de glucagón, la secreción ácida del estómago, el vaciado gástrico y la ingesta de alimentos, a través de su capacidad de generar sensación de saciedad.

GLP-1 es degradado por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que decrece su vida media y actividad. Dada la acción estimuladora de GLP-1 sobre la secreción de insulina se han desarrollado fármacos para aprovechar este efecto. La exenatida, un péptido con homología con GLP-1 y acción similar, tiene la ventaja de no ser hidrolizado por DPP-4. La liraglutina un análogo de GLP-1 se administra conjugado con albúmina lo que aumenta su vida media y retarda la acción de DPP-4. Por otra parte inhibidores de la DPP-4 como la sitagliptina y la vildagliptina pueden ser utilizados para aumentar la vida media de GLP-1. La combinación de estos fármacos con metformina se utilizan en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

8.5.13. *GLP-2*

Se secreta en respuesta a la llegada de nutrientes al intestino por las células L del sistema enteroendócrino de la mucosa intestinal. Se produce a partir del proglucagón,

el mismo precursor que el glucagón pero por la acción de otras proteasas intracelulares distintas a las existentes en células alfa de los islotes de Langerhans.

El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagón) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polipeptide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1, 98-128 GLP-1(7-37), 98-127

GLP-1(7-36), 146-178 GLP-2.

Estimula el crecimiento intestinal y la altura de las vellosidades en el intestino delgado y aumenta la proliferación de células en la cripta, disminuyendo además la apoptosis de enterocitos. El target es el TGI desde estómago a colon. Estimula el transporte de glucosa en intestino.

8.5.14. *Oxintomodulina*

Se secreta en respuesta a la llegada de nutrientes al intestino, es producido por células enteroendócrinas de la mucosa intestinal. Se produce a partir del proglucagón, el mismo precursor que el glucagón pero por la acción de otras proteasas intracelulares distintas a las existentes en células alfa de los islotes de Langerhans.

El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagón) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polipeptide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1, 98-128 GLP-1(7-37), 98-127 GLP-1(7-36), 146-178 GLP-2.

Reduce la ingesta de alimentos, inhibe el vaciado gástrico y aumenta la distensión gástrica que contribuye a sensación de saciedad.

8.5.15. *Glicentina*

Se secreta en respuesta a la llegada de nutrientes al intestino, es producida por células enteroendócrinas de la mucosa intestinal. Se produce a partir del proglucagón, el mismo precursor que el glucagón pero por la acción de otras proteasas intracelulares distintas a las existentes en células alfa de los islotes de Langerhan.

El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagón) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polipeptide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1, 98-128 GLP-1(7-37), 98-127 GLP-1(7-36), 146-178 GLP-2.

Regularía la secreción ácida del estómago, la actividad gastropilórica y además participaría en el crecimiento de la mucosa intestinal en los primeros períodos de vida.

8.5.16. *Colecistoquinina*

Estimula la secreción de enzimas digestivas pancreáticas y la contracción de la

vesícula biliar. Se expresa en áreas del cerebro y en yeyuno. Actúa por receptores CCKA (estimulo de secreción de amilasa pancreática) y CCKB (estímulo de secreción ácida del estómago). Tiene acciones aun poco claras en SNC a través de CCKB.

Se origina a partir de un precursor de 115 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-115 colecistoquina, 46-103 CCK58, 46-98 CCK58 desnonopeptide, 65-103 CCK 39, 71-103 CCK33, 79-103 CCK25, 86-103 CCK18, 92-103 CCK12, CCK8, CCK7, CCK5. Todos los péptidos al parecer tienen actividad.

8.5.17. *Amilina*

Conocida también como "islet amyloid peptide". Se expresa en islotes pancreáticos. Puede formar homodímeros. Inhibe selectivamente la utilización de glucosa estimulada por insulina en el músculo pero no en el tejido adiposo. Se genera a partir de un precursor de 89 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-22 péptido señal, 34-70 amilina. El cambio del aminoácido F de la posición 58 por A, D o S, produce agregados fibrilares.

Estos agregados son degradados por IDE (insulin degrading enzyme). Interactúa con IDE y con insulina y esta interacción impide la formación de homodímero de amilina. Participa en el control de la glucemia, actuando sinérgicamente con la insulina, a través de la reducción de la ingesta de alimentos, el vaciado gástrico, su secreción ácida, la secreción pancreática y biliar. Inhibe la secreción de glucagón.

8.5.18. *Resistina*

Suprime la acción estimuladora de insulina en el ingreso de glucosa al adipocito, disminuyendo la sensibilidad a la insulina. Se expresa solo en tejido adiposo. Se encuentra como homodímero, donde los monómeros están unidos por puentes disulfuro. Se origina a partir de un precursor de 108 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-18 péptido señal, 19-108 resistina.

8.5.19. *Adiponectina*

Esta proteína solo es producida por adipocitos. Aumenta la utilización de glucosa y lípidos en músculo, el metabolismo lipídico y la acción de insulina, la actividad de AMPK en hígado y por esta vía, inhibe rutas que consumen y activa otras rutas que generan energía.

Antagoniza al TNFalfa, disminuyendo su producción en hígado y macrófagos. Tiene defectos de expresión en la deficiencia de adiponectina, caracterizada por baja concentración de esta hormona. El cambio del aminoácido R (posición 112) por C,

impide formación del trímero y la liberación de célula productora. La susceptibilidad a la Diabetes Mellitus tipo II está asociada a ciertas variantes del gen de esta proteína. Se genera a partir de un precursor de 224 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-18 péptido señal, 19-224 adiponectina. Sufre hidroxilaciones en prolinas y lisinas dando 4-hidroxi prolina y 5 hidroxilisina. Puede formar homotrimers, hexamers, 12-mers y 18-mers. Tiene receptores AdipoR1 y AdipoR2 asociados a AMPc

8.5.20. GIP

También conocido como "gastric inhibitory polipeptide" o "glucose dependent insulinotropic polypeptide". Se expresa en duodeno e intestino delgado. Es un potente estimulador de la secreción de insulina e inhibidor de la secreción ácida gástrica y el vaciado gástrico. Aumenta la síntesis de triacilglicérols en tejido adiposo. Se genera a partir de un precursor de 153 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-21 péptido señal, 52-93 (42 aminoácidos) GIP. Se expresa en yeyuno, íleon, duodeno. Actúa a través del GIPR que se expresa en piel, tejido adiposo, páncreas.

8.5.21. Neurotensina/neuromedina N (NTS)

Se expresa en intestino delgado, pulmón y ovario. Regula el metabolismo de lípidos y aumenta la contracción del músculo liso. Interacciona con receptores NTSR1 asociados a Gq-IP3 en músculo esquelético. También existe un receptor NTSR2 en próstata.

Se origina de un precursor de 169 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-23 péptido señal, 24-148 large neuromedin, 144-148 neuromedin N, 151-163 Neurotensin.

8.5.22. PPY

También conocido como polipéptido pancreático. Se produce en islotes de Langerhans y ciertas partes del tracto digestivo. Se genera a partir de un precursor de 95 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-26 péptido señal, 30-65 PPY, 69-88 eicosapéptido de función desconocida. En la obesidad está reducida su expresión. Se secreta en forma bifásica y decrece luego de las comidas. Está siendo utilizado para tratamiento de la obesidad.

9. MELATONINA

La melatonina es una hormona producida fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva por la glándula pineal. Su principal función es el control de los ritmos circadianos involucrados en el sueño, la liberación de cortisol, la regulación de la temperatura corporal, etc. Además, es un antioxidante importante y actúa como un agente inmunomodulador. La liberación de melatonina depende de la luz. Es estimulada por la oscuridad aumentando los niveles plasmáticos de la hormona de forma progresiva entre las 19:00-23:00 h hasta llegar a un pico máximo alrededor de las 02:00-04:00 h. Por el contrario, la luz intensa inhibe su secreción.



La melatonina es una sustancia anfifílica a la cual no se le conoce una proteína transportadora específica en sangre y cuya acción sobre los tejidos blanco la realiza a través de receptores de 7 dominios transmembrana asociados a proteínas Gi y Gq.

9.1. Síntesis y degradación

La síntesis se realiza a partir de triptófano y dicho proceso y su degradación pueden observarse en la Figura 10.1.

El triptófano es hidroxilado en la posición 5, generando el 5-hidroxitriptofano, en una reacción dependiente de tetrahydrobiopterina catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa. La tetrahydrobiopterina se transforma en dihydrobiopterina la que es reducida nuevamente a tetrahydrobiopterina por acción de la enzima dihydrobiopterina reductasa. El 5-hidroxitriptofano es descarboxilado por la 5-hidroxitriptofano descarboxilasa, dependiente de piridoxal fosfato para dar como producto la 5-hidroxitriptamina o serotonina. La serotonina luego es acetilada y se transforma en N-acetil serotonina, utilizando acetil-CoA como dador de acetato. Finalmente la N-acetil serotonina es metilada para dar melatonina en una reacción catalizada por la enzima acetil serotonina metil transferasa (ASMT). La formación de melatonina requiere de un proceso de metilación llevado a cabo con el aporte de metilos por la S-adenosil metionina que al ceder el metilo da como producto la S-adenosil homocisteína. Esta última debe ser regenerada mediante un complejo conjunto de reacciones ya descriptas para las catecolaminas.

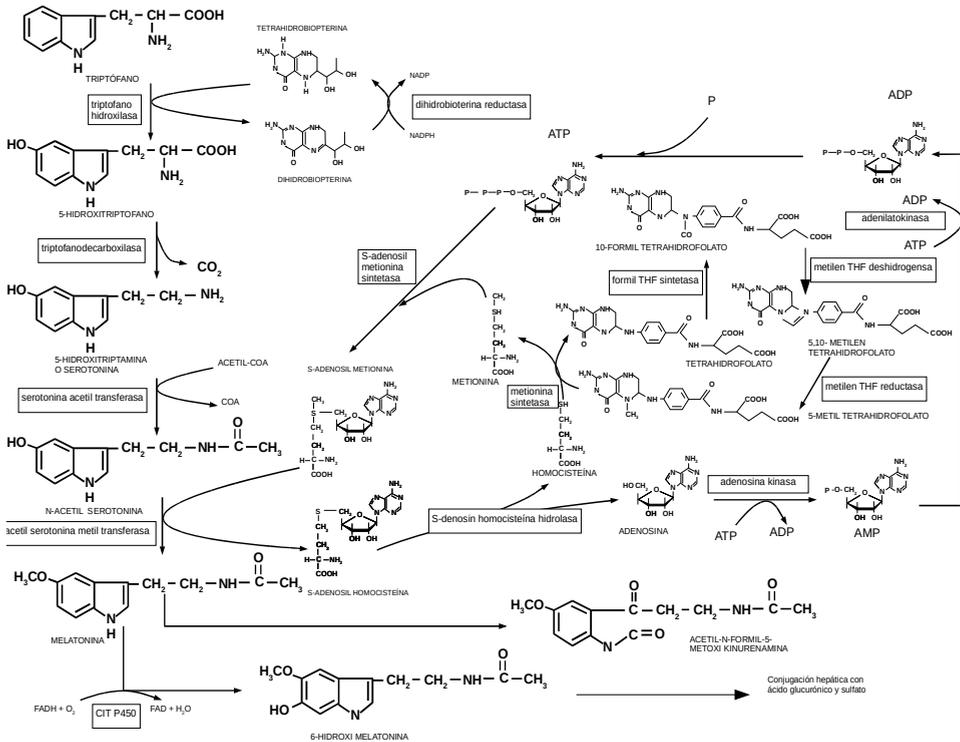


Figura 9.1. Síntesis y degradación de la melatonina.

Brevemente, la S-adenosil homocisteína es hidrolizada para dar adenosina y homocisteína por la enzima S-adenosil homocisteína hidrolasa. La adenosina es transformada en AMP, ADP y ATP con la intervención sucesiva de las enzimas adenosina quinasa, adenilato quinasa y ATP sintetasa, respectivamente. Por otro lado la homocisteína es transformada en metionina recibiendo un metilo desde la metil cobalamina, la que es regenerada al recibir un grupo metilo desde el 5-metil tetrahidrofolato en una reacción catalizada por la enzima metionina sintetasa. El 5-metil tetrahidrofolato se transforma en tetrahidrofolato el que luego de una sucesión de reacciones regenera el 5-metil tetrahidrofolato. Finalmente la metionina y el ATP reaccionan formando S-adenosil metionina catalizada por la S-adenosil metionina sintetasa.

La degradación se inicia con una hidroxilación en la posición 6 por una enzima de la familia del citocromo P450, utilizando FAD y oxígeno, generando un producto de menor actividad biológica, la 6-hidroximelatonina. Luego, este compuesto es conjugado en el hígado con ácido glucurónico o sulfato y es excretado por vía biliar o urinaria. A través de una vía alternativa, la cual se encuentra especialmente activa en contextos inflamatorios, se produce la oxidación de la melatonina, rompiéndose el

anillo pirrólico y formándose el acetil-N-formil-5-metoxi kinurenamina, un compuesto que tiene actividad inmunomoduladora.

El timerosal, un compuesto antiséptico y antifúngico utilizado como conservante en diversos productos entre ellos las vacunas, es un inhibidor de la ASMT, Figura 9.2. Es controversial su uso ya que se le asignan propiedades que podrían causar autismo, aunque la información experimental investigada no aporta evidencia en este sentido.

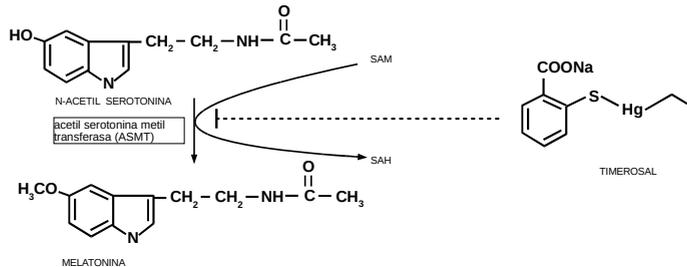


Figura 9.2. Efecto del timerosal sobre la enzima acetil-serotina metil transferasa (ASMT).

Para su degradación, la melatonina tiene dos vías. Por un lado puede ser hidroxilada

9.2. Mecanismo de acción

La melatonina actúa en las células blanco a través de receptores asociados a proteínas G triméricas del tipo G_i y G_q , Figura 9.3. Se conocen dos tipos de receptores de melatonina, el tipo 1A y tipo 1B. Estos receptores se expresan principalmente en el sistema nervioso central, pero además se los puede encontrar en retina, ovario, testículo, glándula mamaria, hígado, riñón, pulmón, en células del sistema inmune, etc.

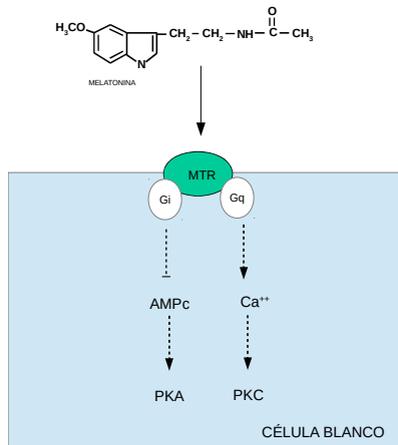


Figura 9.3. Mecanismo de acción de la melatonina.

9.3. Usos

La melatonina es utilizada por vía oral para tratar desórdenes del sueño y de los ritmos circadianos como el jet-lag y el insomnio. También es útil para privaciones de algunas sustancias como la nicotina ya que contribuye a disminuir ciertos síntomas de la abstinencia.

10. ERITROPOYETINA

La eritropoyetina es la principal hormona encargada de regular la eritropoyesis y mantener niveles circulantes fisiológicos de glóbulos rojos. Se sintetiza a partir de un precursor de 193 aminoácidos: 1-27 péptido señal, 28-193 eritropoyetina. Tiene dos puentes disulfuro intracatenarios y varias N-glicosilaciones, que son fundamentales para su unión con el receptor y su vida media en plasma. Se expresa en riñón y médula ósea principalmente, así como en otros tejidos en adultos.

10.1. Receptor de eritropoyetina: EPOR

Existen diferentes formas que se obtienen por splicing alternativo, Figura 10.1.

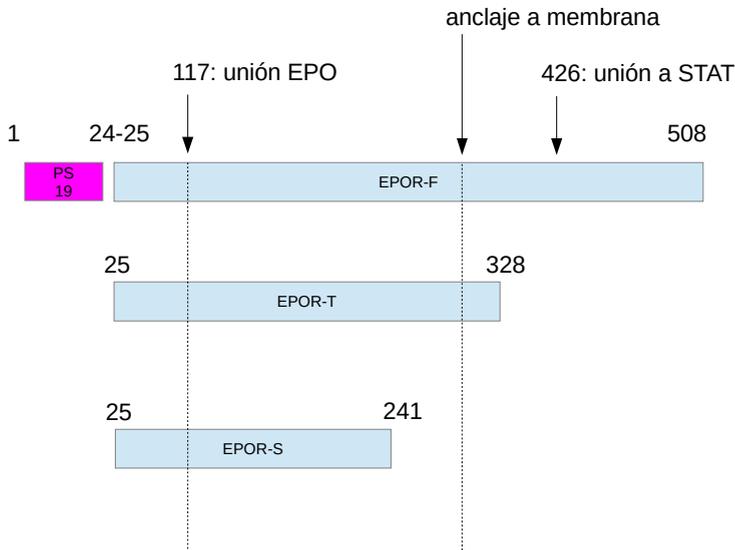


Figura 10.1. Diferentes formas del receptor de eritropoyetina (EPOR). Las formas EPOR-T y EPOR-S si bien pueden unir EPO no pueden hacerlo con STAT.

EPOR o EPOR-F (full length) es la forma canónica. Es un receptor de un paso transmembrana sintetizado a partir de un precursor de 508 aminoácidos: 1-24 es un péptido señal y 25-508 el receptor. STAT se une al aminoácido 426 y la EPO en el aminoácido 117. Se expresa en células eritropoyéticas. Luego de interactuar con la EPO, el receptor se dimeriza y señala su acción por vía JAK/STAT. La proteína STAT se trasloca al núcleo y aumenta la expresión de proteínas relacionadas al aumento de la división celular. Este proceso ocurre mayoritariamente en las células

progenitoras monopotenciales predestinadas a convertirse en eritrocitos, hasta los reticulocitos. Las proteínas que aumentan su síntesis se pueden dividir en 2 grupos, aquellas destinadas al aumento del número celular, como lo son Bcl-x y FLP Cy1. El otro grupo está constituido por proteínas muy características de los eritrocitos, es decir que aportan la especialización necesaria para su desarrollo, son espectrina, anquirina, globina y enzimas de la vía de síntesis del grupo Hemo. Esta actividad las realiza de forma conjunta con una proteína denominada Factor de Transcripción Eritroide o GATA-1, muy expresado en toda la progenie eritroblástica.

EPOR-T: es una variante del receptor que actúa disminuyendo la acción de EPO, comportándose como un receptor con efecto negativo sobre la acción de EPO. Es una forma troncada del receptor. En la cadena le faltan los aminoácidos 329-508. Si bien puede unir EPO no puede unir STAT y por lo tanto es inactivo. Representa un mecanismo de regulación celular sobre la actividad de la EPO, se expresa en linajes celulares que preceden al linaje eritroblástico y en sus estadios más inmaduros.

EPOR-S, que es una proteína secretada y disminuye la acción de EPO, le faltan la secuencia 242-508. Puede unir EPO, pero es soluble ya que carece del dominio transmembrana y por lo tanto no puede unirse a la membrana ni transducir señal, además le faltan los aminoácidos donde se une STAT. Es el mecanismo de regulación extracelular sobre la actividad de la EPO, se expresa también en la médula ósea roja.

10.2. Regulación de la expresión de eritropoyetina

El factor Hipoxia inducible factor 1-alfa (HIF-1A) es un factor transcripcional que bajo condiciones de hipoxia se une al HRE (elemento de respuesta a la hipoxia) y activa la transcripción de numerosos genes que facilitan el transporte de oxígeno o la adaptación a la hipoxia. Las proteínas codificadas por dichos genes son:

- 1- EPO: Estimula la síntesis de EPO para aumentar la masa eritrocitaria.
- 2- Enzimas glucolíticas: Aumenta la cantidad de enzimas con acción en la glucólisis.
- 3- PDHK: Eleva los niveles de la enzima piruvato deshidrogenasa quinasa, su acción es fosforilar a la piruvato deshidrogenasa y disminuir su actividad. De esta forma frena la descarboxilación oxidativa del piruvato, desviando el metabolismo celular hacia la glucólisis anaeróbica.
- 4- GLUT-1: Favorece la expresión de los transportadores de glucosa presentes en eritrocitos, endotelio y fibroblastos. De esta forma asegura una mayor capacidad de dichas células para captar glucosa y generar energía.
- 5- EGF: Induce la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial, importante para aumentar la angiogénesis y lograr una mayor irrigación.
- 6- TFR1: El receptor de transferrina se expresa mayoritariamente en células de la progenie eritroblástica, así el HIF-1A se complementa con la EPO en el proceso de eritropoyesis, asegurando el ingreso de hierro necesario para la síntesis de HB.

7- HUMMR: Es un regulador positivo de la movilización de mitocondrias en las neuronas del SNC, resulta esencial para su protección durante la hipoxia, Figura 10.2.

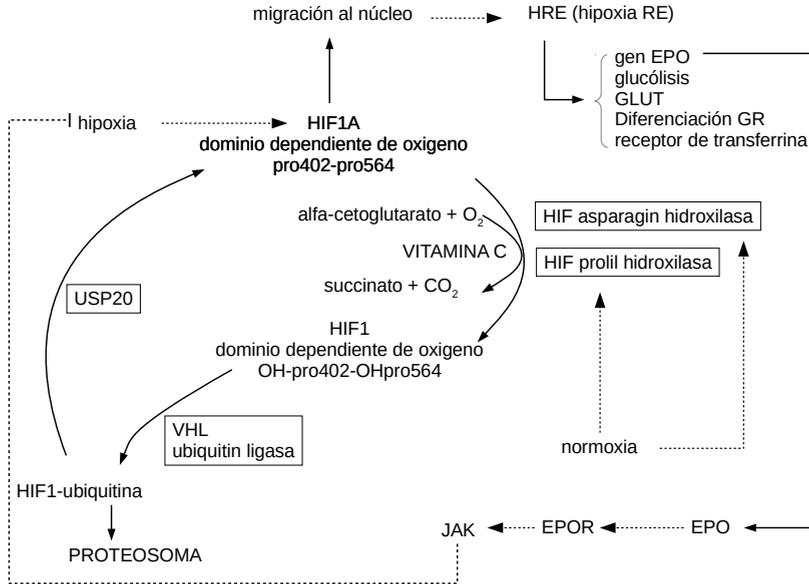


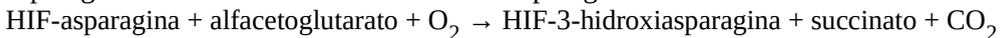
Figura 10.2. Regulación de la expresión e inactivación de HIF-1A.

El factor HIF-1A se halla en citoplasma durante la normoxia y migra al núcleo durante hipoxia. Se expresa en muchos tejidos especialmente en tumores, debido a la hipoxia. Durante la normoxia sufre hidroxilaciones en prolinas en dominios conocidos como oxygen dependent degradating domai (ODD: dominios de degradación dependientes de oxígeno) por la enzima EGLN1 (también conocido como HIF proil hidroxilasa), la hidroxilación promueve asociación con VHL (von Hippel-Lindau ubiquitination complex), complejo que recluta ubiquitin ligasa E3 y HIF para su ubiquitinación. EGLN1 es una enzima sensora de oxígeno, que bajo normoxia hidroxila prolinas de HIF-1A. Durante hipoxia se HIF-1A se desubiquitina por USP20 y desciende la degradación.

La reacción catalizada por EGLN1 es



La enzima EGLN1 requiere Fe^{++} y ascorbato o vitamina C. Otra enzima importante en la activación/inactivación de HIF-1A es la enzima HIF1AN que funciona también como un sensor de oxígeno e hidroxila a HIF durante normoxia en residuos de asparagina. Se la conoce también con HIF asparagin hidroxilasa



10.3. Patologías

Existen diversas patologías asociadas a situaciones activantes o inactivantes de proteínas del control de HIF-1A, Figura 10.3.

La susceptibilidad a las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo II están asociadas a variaciones del gen de la eritropoyetina.

Eritrocitosis familiar 1: Enfermedad autosómica dominante caracterizado por elevado número de glóbulos rojos, elevado hematocrito y hemoglobina. Puede ocurrir por mutación del gen de la EPO o del EPO-R. Hay una respuesta aumentada del receptor a niveles normales o bajos de EPO.

Policitemia vera: En esta patología la proteína JAK2 se transforma en una proteína constitutiva, ejerciendo su acción aun sin que EPO se una a EPOR.

Las policitemias secundarias pueden ser consecuencia de hipoxia, problemas pulmonares o tumores productores de EPO.

Eritrocitosis familiar 3: autosómica dominante, por mutación del gen EGLN1, que se torna inactivo. Aumentan los glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito.

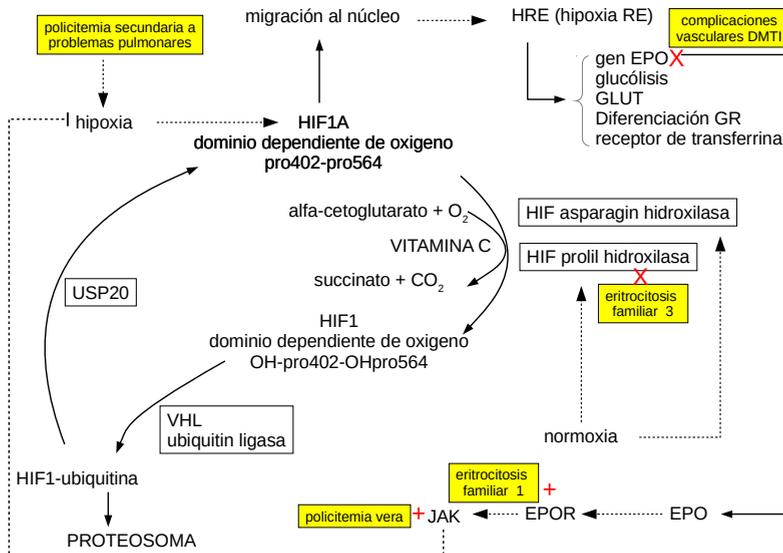


Figura 10.3. Patologías relacionadas a la modificación del transporte en sangre de oxígeno.

10.4. Usos

Se la utiliza farmacológicamente para tratamiento de anemias secundarias a enfermedades crónicas debilitantes o a tratamientos que generan aplasia medular. Hay

varias EPO recombinantes, algunas con cambios de aminoácidos para aumentar la glicosilación, otras con cadenas de carbohidratos, conocidas como eritropoyetin alfa, beta, omega, zeta, etc. La glicosilación con ácido siálico aumenta notablemente la vida media de las EPO recombinantes. Se administran en forma inyectable.

Debido a los efectos de la eritropoyetina en el organismo muchos atletas la han usado con el fin de mejorar su rendimiento en competencias de élite, por tales motivos dicha hormona se ha incorporado a la serie de sustancias consideradas prohibidas en el deporte, de manera que en competencias se realizan una serie de exámenes de laboratorio destinados a su detección. Algunos métodos para tal fin son directos, como su detección de la hormona en sangre u orina y otros son indirectos como la elevación del hematocrito por encima de valores establecidos.

10.5. Transporte y distribución de oxígeno durante la hipoxia

El hombre está preparado para vivir a presiones atmosféricas de 760 mm de Hg, que equivalen a presiones parciales de oxígeno de 150 mm Hg cuando el porcentaje de oxígeno en el aire es del 21%.

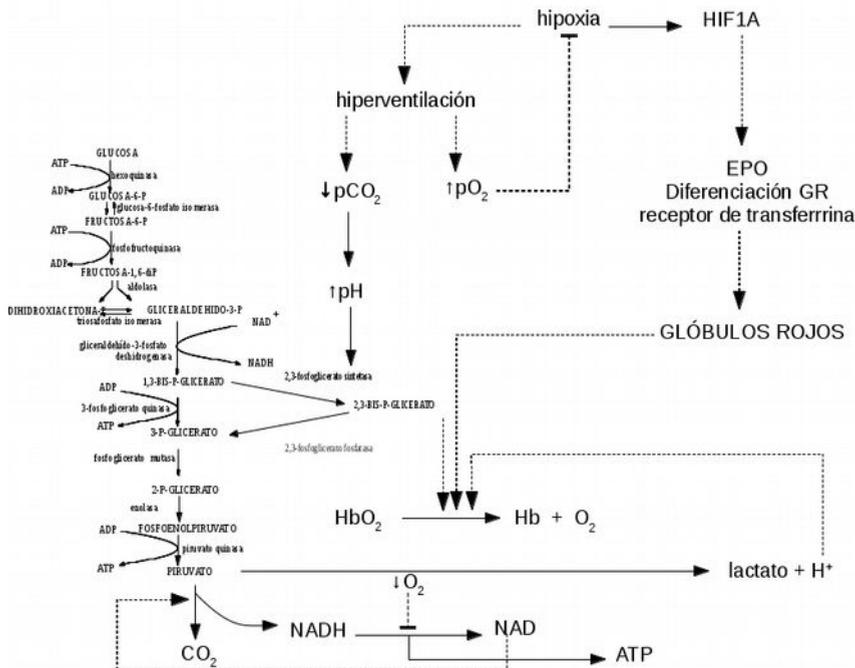


Figura 10.4. Adaptación a la hipoxia.

Al aumentar la altura sobre el nivel del mar, decrece la presión parcial de oxígeno disminuyendo el funcionamiento adecuado de la cadena respiratoria y la generación de energía en forma de ATP en la fosforilación oxidativa. Algunos mecanismos se ponen en marcha para asegurar dentro de ciertos límites la provisión de oxígeno y la producción de energía, Figura 10.4.

La hipoxia desencadena varios procesos, algunos rápidos y otros más lentos. Por un lado hay un aumento instantáneo de la ventilación, produciéndose hiperventilación con lo que se logra un aumento de la presión parcial de oxígeno (pO_2) y como consecuencia del intercambio una disminución de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) en la sangre. El descenso de la pCO_2 conduce a un desplazamiento de la reacción siguiente hacia la formación de CO_2 y por ende a una disminución de la concentración de H^+ .



Como consecuencia se produce un estado de alcalosis y como consecuencia se activa la enzima 2,3-fosfoglicerato sintetasa que forma 2,3-bisfosfoglicerato a partir del 1,3-bisfosfoglicerato. El 2,3-bisfosfoglicerato disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, determinando de esta manera que la hemoglobina pueda proveer a los tejidos más oxígeno que lo normal. Por otra parte, la falta de oxígeno determinará menor funcionamiento de la cadena respiratoria, lo que lleva a una disminución en la oxidación del NADH y por ende disminución de los niveles de NAD requeridos para la descarboxilación oxidativa del piruvato y el ciclo de Krebs, ambas rutas mitocondriales. Por otro lado disminuirá el funcionamiento de las lanzaderas que llevan NADH a la mitocondria debido al exceso mitocondrial de éste último, acumulándose NADH en citosol que favorecerá el pasaje piruvato a lactato, generando protones que favorecen la liberación de oxígeno por la hemoglobina. Por último y de manera lenta, la hipoxia aumenta la expresión de HIF-1A que estimulará la formación de EPO y la eritropoyesis, incrementando el número de glóbulos rojos, la hemoglobina sanguínea y el hematocrito, otorgando a la sangre mayor capacidad de transporte de oxígeno.

11. INTEGRACIÓN DEL SISTEMA ENDÓCRINO

Veremos a continuación algunos cambios hormonales y metabólicos que nos acompañarán y en gran medida harán posible un viaje desafiante física y psicológicamente.



Pensemos en un ascenso a un cerro como por ejemplo el Aconcagua. La cumbre de este cerro se encuentra a aproximadamente 7000 m sobre el nivel del mar (m s.n.m), las temperaturas pueden alcanzar -35°C , hay vientos de 200 km/h, y la escasez de agua y alimentos son algunos más de los inconvenientes que se enfrentan. Aun con todas estas privaciones son muchos los que intentan escalarlo, pocos los que lo logran y no pocos los que mueren intentándolo. ¿Las hormonas nos ayudan o impiden intentar estos desafíos?

11.1. Adaptación a la falta de oxígeno.

La siguiente tabla muestra los valores de la presión atmosférica y la presión parcial de oxígeno ($p\text{O}_2$) en el aire en función de la altitud. En color gris, a 0 m s.n.m vemos los valores en ciudades como Rosario que se halla aproximadamente a 30 m s.n.m, mientras que a la altitud de 7000 m vemos los valores que enfrentaremos en la cumbre del Aconcagua.

Altitud (m)	Presión atmosférica (mm Hg)	$p\text{O}_2$ (mm Hg)
0	760	160
500	716	150
1000	674	142
1500	634	133
2000	596	125
2500	560	118
3000	525	110
3500	493	104
4000	462	97
4500	433	91
5000	405	85
5500	379	79
6000	354	74
6500	330	69
7000	308	64

Los gases difunden desde el lugar donde se encuentre una mayor presión parcial hacia

donde haya menos. Por lo tanto, debemos recordar que en los tejidos tenemos una presión parcial de oxígeno de 40 mm de Hg y que la sangre tiene que tener más que eso para que el oxígeno difunda hacia los tejidos. A su vez, en el aire alveolar tenemos que tener también una pO_2 mayor a 40 mm de Hg para que exista un flujo de oxígeno desde éste hacia la sangre.

A 7000 m s.n.m enfrentaremos una presión parcial de oxígeno en el aire de 64 mm de Hg, que determinará además por el aire residual de los pulmones, que la pO_2 el aire alveolar sea algo menor que eso, supongamos 50 mm de Hg. Por esta razón, poca diferencia quedaría con los tejidos para que haya un gradiente de presión adecuado que lleve oxígeno hasta las mitocondrias. La disminución de la presión parcial de oxígeno desencadenará una serie de sucesos con el objetivo de compensar esta caída de la pO_2 , Figura 11.1.

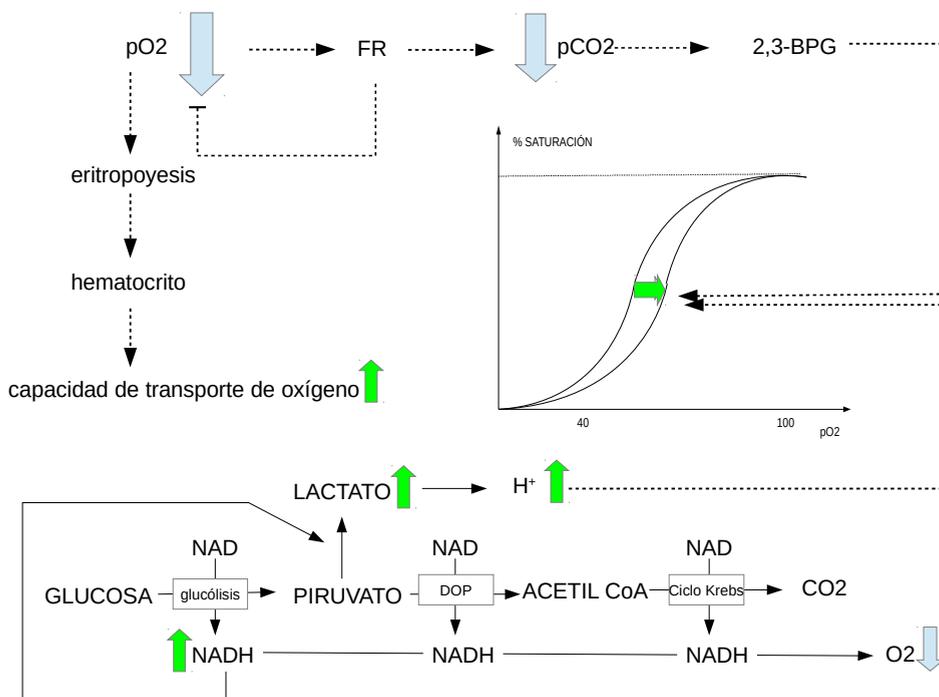


Figura 11.1. Adaptación a la menor presión parcial de oxígeno. Las flechas gris claro indican el desencadenante y las gris oscuro las consecuencias.

1- Aumento de la frecuencia respiratoria: En nuestro cuerpo, contamos con la presencia de receptores que tienen la función de sentir la pO_2 presente en las arterias. Ante una disminución de la misma, se activará una serie de mecanismos que tendrán

como fin el aumento de la frecuencia respiratoria. Con esto lograremos mayor intercambio gaseoso y por ende mayor ingreso de oxígeno. Simultáneamente con esto exhalaremos más dióxido de carbono que conducirá a una pérdida de bicarbonato y protones, generando así una alcalosis respiratoria. Este estado estimulará a nivel del glóbulo rojo la activación del ciclo de Rapoport con estimulación de la enzima fosfoglicerato mutasa, que transformará parte del 1,3-bisfosfoglicerato de la vía glucolítica en 2,3-bisfosfoglicerato. Este último, se unirá a la hemoglobina y disminuirá la afinidad de la misma por el oxígeno, favoreciendo así la liberación de oxígeno a los tejidos. En estas condiciones la curva de disociación de la hemoglobina se desplaza hacia la derecha, descargando más oxígeno a nivel tisular.

2- La falta de oxígeno a nivel del tejido muscular causada por un lado por la menor disponibilidad de oxígeno y por el otro por la mayor demanda energética, forzará en parte el pasaje de piruvato a lactato como consecuencia de la menor disponibilidad de NAD. La mayor producción de lactato, gracias a que es un ácido más fuerte que el carbónico, determinará mayor disponibilidad de protones que en cierta medida disminuirán aun más la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

3- La disminución del O₂ determinará activación del factor HIF1, que causará aumento de la eritropoyetina, que actuará aumentando la proliferación de células de la progenie eritrocitaria. Esto conducirá a aumento de la hemoglobina sanguínea y el hematocrito, condicionando así un mejor transporte de oxígeno. Sin embargo, este aumento de hematocrito determinará un aumento de la viscosidad sanguínea que tendrá un efecto negativo sobre el flujo sanguíneo siendo un agravante de la situación creada por la baja temperatura.

11.2. Adaptación a la menor temperatura

Obviamente un recurso a tal fin será una mayor y mejor vestimenta con características aislantes que disminuyan la cantidad de calor perdido. Sin embargo, nuestro organismo también contribuirá. Por un lado la hipotermia aumentará la liberación de adrenalina que producirá a través de receptores alfa-2-adrenérgicos vasoconstricción, la que será fundamentalmente beneficiosa a nivel de la piel, disminuyendo el flujo sanguíneo por este sector, generando menor disipación de calor. Una desventaja de este mecanismo compensatorio sería el enfriamiento de las extremidades, pudiendo llevar a problemas circulatorios, acompañados de congelamiento de las mismas. Por otro lado la adrenalina aumentará la lipólisis y el desacople de la fosforilación oxidativa a nivel del adipocito aumentando la liberación de calor. Se suma a este efecto la liberación de TRH por el hipotálamo con una mayor producción de hormonas tiroideas que aumentarán los procesos oxidativos y por ende la liberación de energía, Figura 11.2.

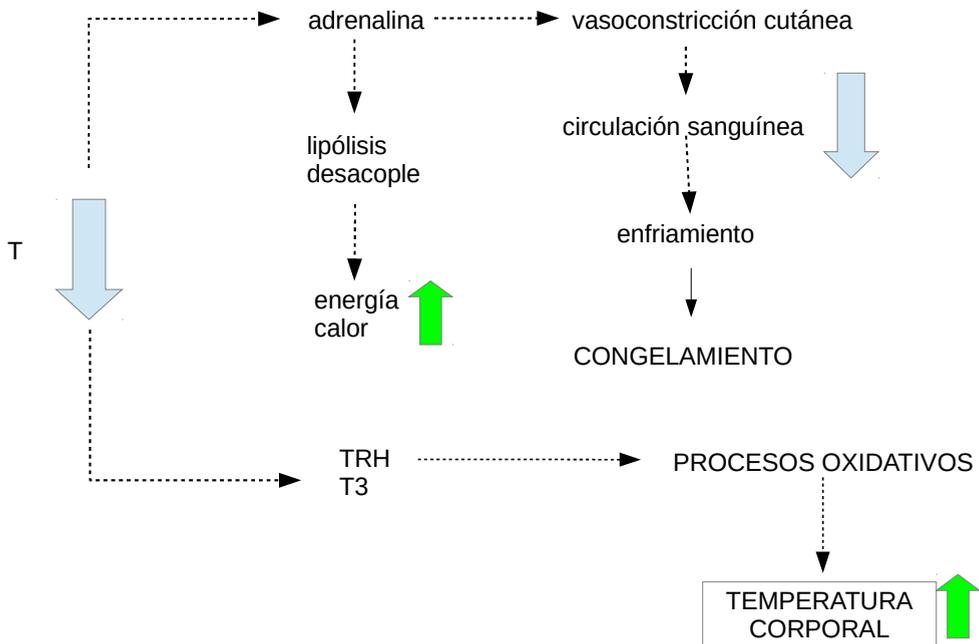


Figura 11.2. Adaptación a la disminución de temperatura. Las flechas gris claro indican las causas y las gris oscuro las consecuencias de la adaptación.

11.3. Adaptación a la deshidratación

La mayor altura y menor temperatura se acompañan de menor presión de vapor de agua, que generará una mayor evaporación del agua a nivel del proceso de transpiración y por parte del sistema respiratorio. Por otro lado, la menor temperatura inhibirá la secreción de la hormona antidiurética, que determinará a nivel de los túbulos colectores renales menor reabsorción de agua y por ende aumento de la diuresis, pérdida de agua y un aumento de la osmolaridad que desatará sed, Figura 11.3.

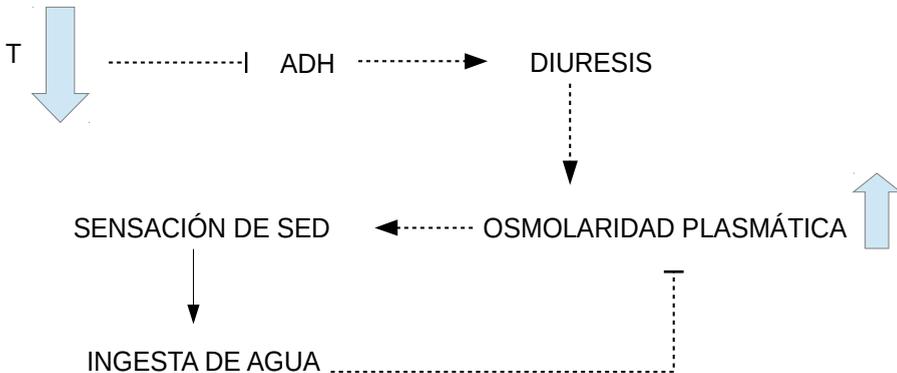


Figura 11.3. Adaptación a la deshidratación.

En la montaña el agua disponible es agua de deshielo, que no contiene ningún tipo de minerales, lo que puede conducir a pérdida excesiva de iones, entre ellos el sodio. Para evitar esta situación, los escaladores agregan mayor cantidad de sodio a los alimentos que ingieren para así evitar la disminución de minerales. De ocurrir esto último, enfrentaríamos una disminución de la concentración de sodio que desataría la liberación de aldosterona generando así una mayor reabsorción de sodio a nivel renal.

11.4. Adaptación ósea al esfuerzo

La mayor carga portada sobre los hombros en la mochila, que puede llegar a 20 Kg sumada a la mayor fuerza que reciben los huesos por acción del trabajo muscular, serán sentidos por los osteocitos, Figura 11.4.

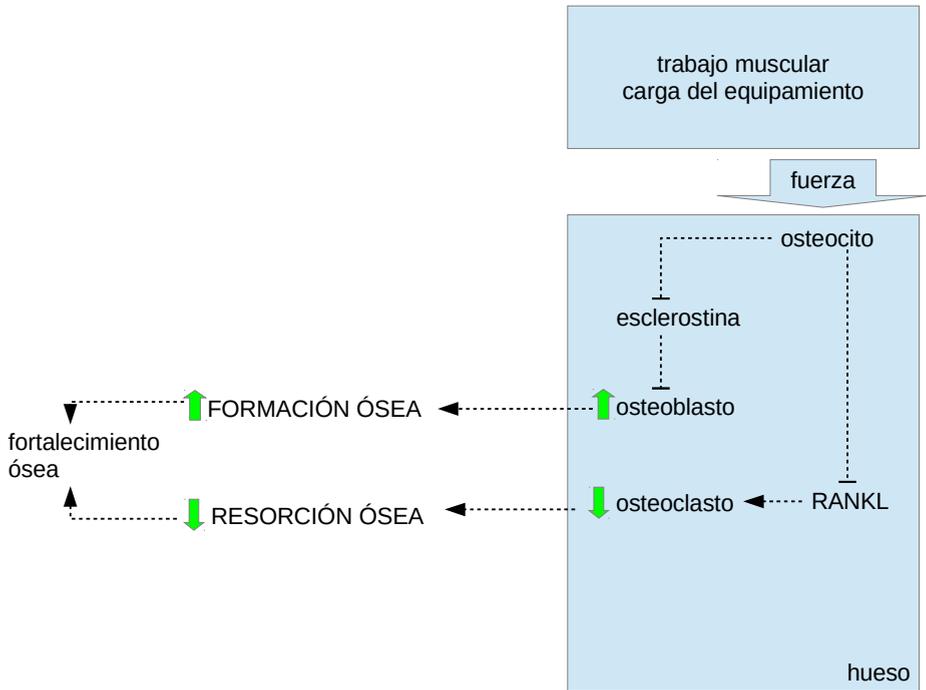


Figura 11.4. Fortalecimiento de la estructura ósea como consecuencia de la mayor carga de fuerzas sobre el tejido óseo.

Los osteocitos disminuirán la producción de esclerostina, molécula que frena la actividad de osteoblastos en sectores sometidos a mayor fuerza, y de esta manera aumentará la formación ósea fortificando la estructura en sectores especiales. Por otra parte, disminuirá la producción de RANKL por parte de los osteocitos y esto producirá menor diferenciación y acción de osteoclastos, con descenso de la resorción. El aumento de la formación y la disminución de la resorción aumentarán la resistencia ósea.

Podría sumarse a estos procesos una mayor disponibilidad de vitamina D. En la altura, la capa atmosférica es más fina, los rayos UV llegan en mayor proporción y podría haber una mayor producción de vitamina D que contribuirá a un aumento de la formación de calcitriol y absorción de calcio, siempre y cuando éste esté disponible con los alimentos. Sin embargo, el efecto de los rayos UV podría no tener los beneficios razonados anteriormente ya que la menor temperatura exige mayor cobertura de la piel con vestimentas. Además el conocido efecto nocivo de las radiaciones UV a gran altura acostumbra a las personas que se dedican a estas actividades al uso de cremas protectoras solares de alto factor de protección.

11.5. Digestión, absorción y acumulación de reservas

La Figura 11.5 muestra la interrelación entre aparato digestivo (estómago, duodeno, páncreas e hígado), tejido adiposo, sistema nervioso y páncreas endocrino.

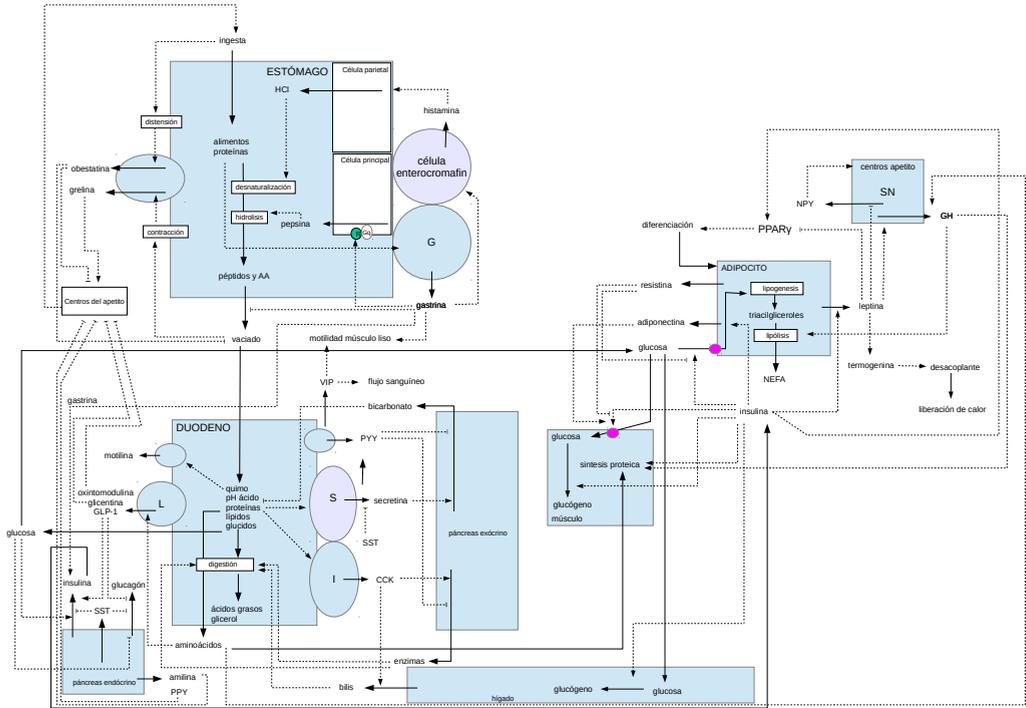


Figura 11.5. Integración de los procesos digestivos, absorptivos y de distribución y almacenamiento de energía.

La ingesta de alimentos será estimulada por los centros del apetito estimulados por la grelina que se libera en estómago cuando éste está vacío. Al incorporar alimentos, las proteínas en la luz del estómago estimularán a las células G para que liberen gastrina, la cual tiene varios efectos. Por un lado, disminuye el vaciado gástrico permitiendo así la digestión, y por otro, estimula a las células principales para que produzcan pepsinógeno, que al activarse a pepsina comenzará la digestión proteica. Simultáneamente genera la liberación de histamina, la que al actuar sobre las células parietales aumenta la secreción de ácido clorhídrico que favorece la desnaturalización proteica y por ende la acción de la pepsina. Al llenarse con los alimentos, la luz gástrica se secretará obestatina que inhibirá los centros del apetito.

Avanzada la hidrólisis de proteínas en el estómago, comenzará el vaciado gástrico que propulsa el quimo ácido hacia el intestino estimulando así la secreción de secretina y

colecistoquinina por las células S e I respectivamente. La secretina estimula una secreción pancreática y biliar rica en bicarbonato para neutralizar el pH bajo del quimo. Por su parte, la colecistoquinina estimulará una secreción pancreática con abundantes enzimas como: lipasa, amilasa y pepsina entre otras proteasas. Simultáneamente, la colecistoquinina en hígado estimulará la secreción de bilis, que contiene ácidos biliares, compuestos útiles para la emulsión de las grasas que permiten la degradación de triacilglicérolos. Por su parte, las células L del intestino producirán a partir del proglucagón proteínas como la glicentina y oxintomodulina con acción inhibitoria de los centros del apetito, y GLP-1 que tiene efecto estimulador de la secreción de insulina e inhibidor de la de glucagón, efecto que se suma al de la hiperglucemia producida por la absorción de glucosa originada en la luz del intestino por la degradación de carbohidratos. La insulina tendrá efectos en diversas partes del sistema. En primer lugar, aumentará la expresión de los transportadores GLUT4 en músculo y tejido adiposo, aumentando así el ingreso de glucosa en estos tejidos. Por otra parte, mediante la PKB aumentará la actividad de fosfofructoquinasa, glucógeno sintetasa y varias enzimas del metabolismo de los lípidos, así aumentando la velocidad de la glucólisis, la glucogenogénesis y la síntesis de ácidos grasos y triacilglicérolos. El hígado, si bien no tiene efecto regulador de los transportadores ya que tiene un transportador de bajo K_M que favorece el ingreso de glucosa, estimulará la síntesis de glucógeno, la glucólisis y la síntesis de ácidos grasos y triacilglicérolos.

Es importante resalta que la actividad que estamos describiendo corresponde a un alto gasto energético y se ha demostrado que las mismas disminuyen los niveles de grelina (un estimulador de centros del apetito) y aumentan los del PYY (un inhibidor de los centros del apetito).

11.6. Adaptaciones a la producción de energía e hipoxia

La Figura 11.6 muestra adaptaciones hormonales al ayuno y el ejercicio en combinación con hipoxia.

La actividad física requiere energía a nivel muscular que es producida por la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa, a partir de los NADH generados por oxidación del acetyl-CoA a CO_2 en el ciclo de Krebs y por la oxidación de ácidos grasos. Por su parte el sistema nervioso obtiene su energía a partir de glucosa, por lo cual, si no hay ingesta de alimentos, la glucemia tenderá a descender desencadenando la producción y liberación de hormonas hiperglucemiantes como son el glucagón, la adrenalina y el cortisol. El glucagón, además de aumentar la gluconeogénesis y la glucogenólisis a nivel del hígado, estimulará la lipólisis a nivel del tejido adiposo, generando ácidos grasos no esterificados (NEFA) que serán utilizados como fuente energética al oxidarse a CO_2 en músculo esquelético e hígado. Por otra parte, la

INTEGRACIÓN DEL SISTEMA ENDÓCRINO

adrenalina tendrá varios efectos, entre ellos inhibir la producción de insulina, aumentar la lipólisis en adipocitos y la glucogenólisis muscular. El cortisol estimula la gluconeogénesis a partir de los esqueletos carbonados de los aminoácidos, generando así la degradación de proteínas. Los procesos productores de energía requieren oxígeno, el cual llegará transportado por la hemoglobina. Si nos hallamos a gran altura, la presión parcial de oxígeno puede ser menor que lo normal. Esto aumentará la frecuencia respiratoria, determinando así mayor ingreso del indispensable oxígeno, pero también excesiva eliminación de CO₂ que al generar una alcalosis respiratoria producirá un estímulo favorecedor de la producción 2,3-bisfosfoglicerato que producirá un descenso de la afinidad entre el oxígeno y la hemoglobina, facilitando el pasaje de oxígeno a los tejidos.

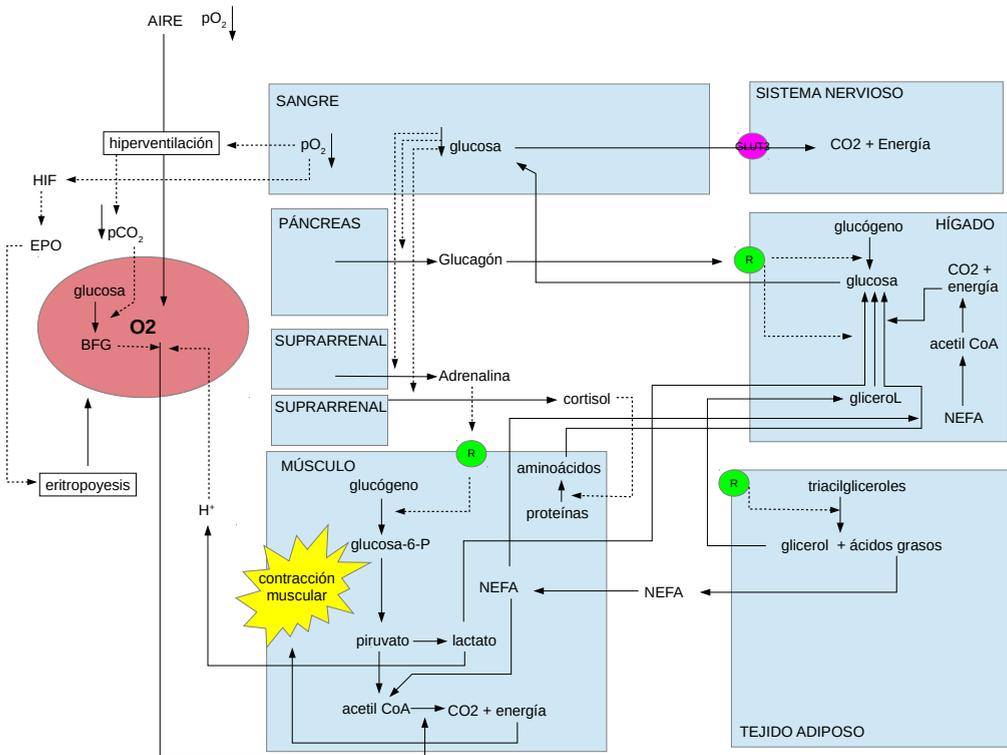


Figura 11.6. Acciones hormonales asociados al ejercicio, la hipoxia y la falta de nutrientes.

Impreso en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Marzo 2021, Gráfica América
info@america-grafica.com